

Aus der neurologisch-psychiatrischen Abteilung des
städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses
Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Heyck

Die pseudomyopathische Spinalatrophie nach Kugelberg und Welander
und ihre Beziehung zur Werdnig-Hoffmannschen Erkrankung
Bericht über 29 beziehungsweise 34 Fälle

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Holger Strohscheer
aus Neuruppin

1972

Aus der neurologisch-psychiatrischen Abteilung des
städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses
Chefarzt: Prof.Dr.med. H. Heyck

Die pseudomyopathische Spinalatrophie nach Kugelberg und
Welander und ihre Beziehung zur Werdnig-Hoff-
mann'schen Erkrankung - Bericht über
29 beziehungsweise 34 Fälle

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Holger Strohscheer
aus Neuruppin

Referent: Prof. Dr. med. Hartwig Heyck

Korreferent: Priv.Doiz.Dr.med. M. Wolter



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 30.5.1972

Herrn Prof. Dr. med. H. Heyck danke ich für die Überlassung des Themas und die bei der Anfertigung der Arbeit geleistete Hilfe und Beratung.

Herrn Oberarzt Dr. H. Wegener, Pathologisches Institut des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses, bin ich für die Hilfe bei der Auswahl und Anfertigung der histologischen Präparate zu Dank verpflichtet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553616_0117

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	2
II. Befunde	3
1. Krankheitsbeginn	3
2. Klinisches Bild	3
3. Krankheitsverlauf	14
4. Elektromyographie	16
5. Muskelbiopsie	17
6. Enzymbefunde	18
7. Sektionsbefunde	18
8. Geschlechtsverteilung	20
9. Heredität	20
III. Diskussion der eigenen und der aus dem Schrifttum bekannten Befunde	23
1. Bisherige Veröffentlichungen zu beiden Krankheitsbildern	23
a) Werdnig-Hoffmann'sche Erkrankung	23
b) Kugelberg-Welander'sche Erkrankung	24
2. Krankheitsbeginn	30
3. Klinisches Bild	33
4. Krankheitsverlauf	34
5. Elektromyographie	37
6. Muskelbiopsie	37
7. Enzymbefunde	39
8. Sektionsbefunde	40
9. Heredität	41
IV. Zusammenfassung	45
Schrifttum	47

I. Einleitung

Berichtet wird über 34 Fälle der Werdnig-Hoffmann'schen Krankheit (WHK) und 29 Patienten, die nach geltenden Kriterien der pseudomyopathischen Spinalatrophie nach Kugelberg und Welander (Kugelberg-Welander'sche Krankheit, KWK) zuzuordnen sind.

Die 63 Patienten wurden in der Zeit von 1961-1970 in Berlin in Zusammenhang mit einer Studie über dystrophische Myopathien (46) diagnostiziert. Soweit es sich um in West-Berlin lebende Kranke handelte, wurden die Fälle weiter beobachtet und abschließend einer nochmaligen Untersuchung unterzogen.

Hauptgegenstand der Studie ist die vergleichende Analyse der nosologischen Kriterien dieser Leiden im Hinblick auf die bisher unterschiedlich beantwortete Frage, wie weit es sich bei ihnen um zwei verschiedene oder um eine einheitliche Krankheit handelt.

Beide beruhen auf einer erblichen Systemerkrankung der motorischen Vorderhornzellen, ihr gemeinsames klinisches Merkmal ist die proximal betonte Atrophie der Rumpf- und Gliedmassenmuskulatur.

Eine Übersicht über die wesentlichen an den 63 Patienten erhobenen Befunde enthalten die Tabellen 1 und 2.

Die Diagnose wurde in den meisten Fällen durch typische Elektromyographie- und/oder Biopsiebefunde gesichert. In anderen Fällen konnte sie durch den Autopsiebefund, das Vorliegen typischer Geschwistererkrankungen oder durch die Beobachtung von eindeutigen Faszikulationen belegt werden.

II. Befunde

Diese sind in tabellarischer Form zusammengefaßt (s. Tab. 1 und 2).

1. Krankheitsbeginn

In der Gruppe der WHK wiesen in 14 Fällen die durch die Mütter gemachten Angaben auffallend geringer Kindsbewegungen während der Gravidität auf Krankheitsbeginn während der Foetalzeit hin. In weiteren 14 Fällen begann die Erkrankung im ersten Lebenshalbjahr, in 6 Fällen im zweiten Halbjahr.

Bei den nach Kugelberg und Welander definierten Fällen lag der Krankheitsbeginn in den folgenden Altersstufen:

- 1 Fall mit Beginn in der Foetalzeit,
- 3 Fälle mit Beginn im ersten Halbjahr,
- 6 Fälle mit Beginn im zweiten Halbjahr,
- 5 Fälle mit Beginn im zweiten Lebensjahr,
- 5 Fälle mit Beginn im 3.-5. Lebensjahr,
- 8 Fälle mit Beginn zwischen dem 5. und dem 30. Lebensjahr,
- 1 Spätfall mit Beginn um das 50. Lebensjahr.

Abb. 1 gibt eine vergleichende Darstellung des Erkrankungszeitpunktes bei beiden Formen.

2. Klinisches Bild

Die Häufigkeit einzelner Symptome ist, getrennt nach den beiden Krankheitsgruppen, in Tabelle 3 dargestellt. Ähnlichkeiten bzw. Abweichungen kommen bei dieser Gegenüberstellung deutlich zum Ausdruck.

Tabelle 1

Lfd. Nr. Name Geschl.	gesunde Geschw. m. w.	Erkrankungs- alter	Funktionsstatus (1. Untersuchung)	Funktionssta- tus (letzte Untersuchung)	Faszikulationen	Tremor	Reflex- verlust	Deformitäten Kontrakturen	EMG	Biopsie	Bemerkungen
1. G. K. w.	—	im 1. Jahr	mit 9 J.: proximale Tetraparese, Roll- stuhl, Grad 9	mit 11 J.: un- verändert	Zunge	—	vollstän- dig	Skoliose Knie- gelenkskontrak- turen	+	—	—
2. W. H. m.	— 1	Ende d. 1. Jahres	mit 13 J.: proximale Tetraparese, geht kurze Strecken, Grad 5	—	Zunge Unterschenkel	Daumen	nur BDR erhalten	Skoliose	+	+	—
3. A. A. w.	— 4	9 Monate	mit 3 J.: proximale Tetraparese, geht we- nige Schritte, Grad 5	mit 4 J.: unverändert	—	Finger	nur BDR erhalten	—	+	+	sehr adipös
4. R. J. m.	1 —	12 Monate	mit 6 J.: proximale Tetraparese, kann sich nicht aufrichten, Grad 8-9	mit 8 J.: leicht- te Verschlech- terung, Grad 9	—	—	nur BDR erhalten	Kyphose	+	+	—
5. T. S. m.	1 —	10 Monate	mit 6 J.: kann sich nicht aufrichten, geh- behindert, Grad 4	mit 13 J.: kaum noch behindert, Grad 1	Schultergürtel	Finger	nur BDR erhalten	—	ohne sichere Diagnose	+	offenkundige Besserung
6. M. P. w.	—	im 1. Jahr	mit 14 J.: Treppen- steigen erschwert, Grad 4	mit 22 J.: un- verändert	Schulter- und Beckengürtel	Finger	TSR, PSR	—	+	ohne si- chere Dia- gnose	Pseudohypertro- phie d. Waden; führt relativ nor- males Leben
7. G. U. w.	—	im 3. Jahr	mit 26 J.: proximale Tetraparese, Treppen- steigen erschwert, Grad 3	—	—	—	PSR	—	+	ohne si- chere Dia- gnose	—

Tabelle 1

Lfd. Nr. Name Geschl.	gesunde Geschw. m. w.	Erkrankungs- alter	Funktionsstatus (1. Untersuchung)	Funktionssta- tus (letzte Untersuchung)	Faszikulationen	Tremor	Reflex- verlust	Deformitäten Kontrakturen	EMG	Bioassie	Bemerkungen Katamnese
8. G. G. m.	3	3	im 1. Jahr	mit 5 J.: Watschel- gang, Rumpfschw. Grad 2	mit 6 J.: leichte Verschlechte- rung, Grad 3	—	RPR, BSR — TSR, PSR	—	+	ohne si- chere Diagnose	—
9. T. G. m.	—	1	18 Monate	mit 10 J.: proximale Tetraparese, Gehschw., Grad 3	— Zunge	—	PSR	—	+	ohne si- chere Diagnose	—
10. J. W. m.	3	5	im 1. Jahr	mit 6 J.: proximale Tetraparese, Watschel- gang, Grad 2	—	Finger	PSR	—	+	+	—
11. E. W. m.	—	—	18 Monate	mit 18 J.: Paraplegie d. Beine, Paraparese d. Arme, Grad 8	mit 21 J.: un- verändert	Rückenmuskulatur — Zunge, Schulter- gürtel	vollständig	Kyphoskoliose Kniegelenks- kontrakturen	—	—	mit 24 J. verstor- ben, Diagnose autoptisch be- stätigt, Bruder von Nr. 12
12. T. W. w.	—	—	18 Monate	mit 15 J.: proximale Tetraparese, starke Gehschw., Grad 7	mit 24 J.: gehun- fähig, Rollstuhl, Grad 8	—	vollständig	Kyphoskoliose	—	—	Pseudohyper- trophie der Waden
13. A. K. m.	—	—	11 J.	mit 13 J.: proximale Tetraparese, Watschel- gang, Grad 3	mit 19 J.: un- verändert	Zunge	nur BDR erhalten	Zustand n. Spitzfußop. bds.	+	ohne si- chere Diagnose	—
14. U. R. w.	2	—	9 J.	mit 35 J.: proximale Tetraparese, starke Gehschw., Grad 7	mit 37 J.: un- verändert	Quadriceps	nur ASR u. BDR erhalten	—	—	+	hat bis zum 22. Lj. als Schaf+nerin gearbeitet
15. H. St. m.	1	—	6 J.	mit 18 J.: proximale Paraparese d. Beine Grad 2	—	Schultergürtel	PSR, ASR	—	—	+	sehr benigner Verlauf, arbei- tet als Mechan.

Tabelle 1

Lfd. Nr. Name Geschl.	gesunde Geschw. m. w.	Erkrankungs- alter	Funktionsstatus (1. Untersuchung)	Funktionssta- tus (letzte Untersuchung)	Faszikulationen	Tremor	Reflex- verlust	Deformitäten Kontrakturen	EMG	Biopsie	Bemerkungen Kanamase
16. D. P. w.	1	14 J.	mit 14 J.: proximale Tetraparese, Grad 3	—	Oberschenkel (nur palpabel)	Finger	voll- ständig	—	+	—	—
17. D. B. m.	1	10 J.	mit 30 J.: proximale Tetraparese, leicht gehindert, Grad 3	mit 34 J.: un- verändert	Shouldergürtel	—	voll- ständig	—	+	+	arbeitet als Gärtner, ge- sunde 11j. Tochter
18. K. G. m.	—	50 J.	mit 60 J.: proximale Tetraparese, Gehen erschw., Grad 3	mit 67 J.: lang- same Progred. Grad 4	Zunge, Schulter- gürtel, Ober- schenkel	—	voll- ständig	—	+	+	mit 67 J. an Gallen- blasenempyem ver- storben: in den letzten Jahren leicht- te Schluck- u. Sprachstörungen, keine Sektion
19. A. O. w.	—	1 J.	mit 6 J.: proximale Tetraparese, Treppen- steigen nur m. Geländer Grad 6 Grad 4	mit 8 J.: kaum noch gefähig, Grad 6	—	Finger	voll- ständig	Spitzfuß	+	eher dy- strophi- sches Bild	—
20. G. H. w.	1	2 J.	mit 45 J.: proximale Tetraparese, Watschel- gang, Grad 3	mit 47 J.: leichte Verschl. Grad 4	Shouldergürtel, Oberschenkel	—	voll- ständig	—	+	+	gesunder 11j. Sohn
21. J. S. m.	1	4 J.	mit 19 J.: proximale Tetraparese, keine Kniebeuge, Grad 3	—	Zunge	Finger	voll- ständig	—	+	ohne si- chere Diaden letzten 5 Jahren, treibt Sport	—
22. G. J. m.	—	14 J.	mit 26 J.: proximale Tetraparese, Treppen- steigen erschw., Grad 3	—	Shouldergürtel, Oberschenkel	Finger	BDR, PSR	—	+	+	arbeitet als Kauf- mann, gesunder 11j. Sohn

Tabelle 1

Lfd. Nr. Name Geschl.	gesunde Geschw. m. w.	Erkrankungs- alter	Funktionsstatus (1. Untersuchung)	Funktionssta- tus (letzte Untersuchung)	Faszikulationen	Tremor	Reflex- verlust	Deformitäten Kontrakturen	EMG	Biopsie	Bemerkungen Katamnese
23. R. T. w.	— —	6 J.	mit 11 J.: proximale Paraparese d. Beine, Grad 3	mit 20 J.: pro- ximale Tetra- parese; Grad 3	Oberarme	—	vollständig — außer BDR u. BSR	—	+	—	arbeitet als Erziehungs- helferin; Schwe- ster von Nr. 24
24. P. T. m.	— —	4 J.	mit 21 J.: Paraplegie d. Beine, Paraparese d. Arme, Rollstuhl, Grad 8	mit 22 J.: un- verändert	Zunge, Oberarme	Finger	vollständig	Kyphoskoliose Knie- u. Ellen- bogenkon- trakturen	—	—	gesunde Halb- schwester (anderer Vater)
25. K. W. m.	— —	30 J.	mit 36 J.: proximale Tetraparese, Grad 3	mit 43 J.: un- verändert	—	—	nur PSR erhalten	—	ohne si- chere Diagnose	+	arbeitet als La- gerverwalter; gesunder Sohn u. Enkelsohn
26. T. J. m.	1 2	1 J.	mit 5 J.: proximale Tetraparese, steht un- sicher, kann nicht gehen, Grad 8	—	—	Finger	nur PSR, BDR erhalten	—	+	—	Coxa valga
27. H. M. m.	— —	congenital	mit 17 J.: proximale Tetraparese, Grad 3	mit 20 J.: leichte Progredienz; Grad 4	Zunge	Finger	nur BSR u. — RPR er- halten	—	+	+	Vater hat ähn- liches Krank- heitsbild
28. E. B. m.	2 —	14 J.	mit 32 J.: proximale Tetraparese Grad 3	—	Pectoralis Oberschenkel	—	PSR, ASR Skoliose	Skoliose	+	+	mit 36 J. ver- storben, Mega- kolon, Coxa valga, keine Sektion. Tod infolge Ileus
29. G. B. m.	2 —	15 J.	mit 33 J.: proximale Tetraparese, Grad 3	mit 42 J.: kaum noch gehfähig, Grad 6	Schultergürtel	Finger	vollständig	—	+	eher dy- strophisches Bild	5 gesunde Kin- der; Bruder von Nr. 28 noch ein wei- terer Bruder erkr.

Tabelle 1: Patienten mit Kugelberg-Welander'scher Erkrankung — In der Spalte EMG bedeutet +: Schädigung der peripheren motorischen Neurons.

In der Spalte Biopsie bedeutet +: typische spinale Muskelatrophie.

Tabelle 2

Lfd. Nr. Name Geschl.	gesunde Geschw. m, w,	Erkrankungs- alter	Funktionsstatus (1. Untersuchung)	Funktionssta- tus (letzte Untersuchung)	Fazikula- tionen	Tremor	Reflex- verlust	Deformitäten Kontrakturen	EMG	Biopsie	Bemerkungen Katanese
1. A. K. m	2	congenital	mit 5 Mo.: Tetrapa- rese, Dysphagie	—	—	—	vollständig	Glockenbrust	—	—	mit 5 Mo. ver- storben (Pneu- monie), keine Sektion
2. A. N. m,	—	congenital	mit 7 Mo.: Tetraparese, Hampelmannstellung, Dysphagie	—	—	—	vollständig	Glockenbrust Skoliose Kontrakturen	—	—	mit 7 Mo. verstor- ben (Pneumonie), Diagnose autop- tisch bestätigt
3. P. N. m,	2	congenital	mit 6 Mo.: Tetrapa- rese, Hampelmann- stellung, Dysphagie	—	—	—	vollständig	Glockenbrust Kontrakturen	—	+	mit 7 Mo. verstor- ben (Pneumonie), Diagnose autop- tisch bestätigt, Bruder von Fall 4
4. P. N. m,	2	2 Mo.	mit 3 Mo.: Tetrapa- rese, Dyspnoe	—	Zunge	—	vollständig	Kyphoskoliose	—	—	mit 6 Mo. verstor- ben (Pneumonie), keine Sektion
5. R. S. m,	—	3 Mo.	mit 5 Mo.: Tetrapa- rese, Dysphagie	—	—	—	vollständig	Glockenbrust Kontrakturen	—	—	mit 6 Mo. verstor- ben (Pneumonie), keine Sektion
6. K. O. m,	2	congenital	mit 3 Mo.: Tetraparese, Dysphagie, Dyspnoe	—	Zunge	—	vollständig	Kontrakturen	ohne siche- re Diagnose	+	mit 4 Mo. verstor- ben (Pneumonie), Diagnose autop- tisch bestätigt
7. A. R. m,	—	7 Mo.	mit 8 Mo.: Tetrapa- rese, Zungenatrophie	mit 10 Mo.: unverändert	Zunge	—	vollständig	—	+	—	mit 10 Mo. verstor- ben; keine Sektion
8. S. A. w,	—	congenital	mit 4 Mo.: Tetrapa- rese, Hampelmann- stellung	—	—	—	vollständig	Glockenbrust Skoliose Kontrakturen	+	—	mit 6 Mo. verstorben (Atemlähmung) keine Sektion

Tabelle 2

Lfd. Nr. Name Geschl.	gesunde Geschw. m. w.	Erkrankungs- alter	Funktionsstatus (1. Untersuchung)	Funktionssta- tus (letzte Untersuchung)	Faszikula- tionen	Tremor	Reflex- verlust	Deformitäten Kontrakturen	EMG	Biopsie	Bemerkungen Kataamnese
9. H. B. m.	—	3 Mo.	mit 19 Mo.: proxi- male Tetraparese, kann nicht stehen	mit 2 J.: geht einige Schritte schwache Mimik	—	—	voll- ständig	Glockenbrust Skoliose	ohne si- chere Diagnose	+	—
10. C. Q. m.	—	4 Mo.	mit 18 Mo.: Tetra- parese, Hampel- mannstellung, Zun- genatrophie	mit 7 J.: Tetra- parese, sitzt ohne Stütze, kann nicht stehen, Grad 10	Zunge	—	voll- ständig	Glockenbrust Skoliose Kontrakturen	+	—	1 gesunder Halb- bruder (andere Mutter)
11. G. Q. m.	—	4 Mo.	mit 5 J.: Tetrapare- se, kann nicht ste- hen, sitzt ohne Stütze, Grad 10	—	—	—	voll- ständig	Glockenbrust Kyphoskoliose Kontrakturen	—	—	Bruder von Nr. 10
12. A. B. m.	—	congenital	mit 22 Mo.: Tetra- parese, Hampel- mannstellung, Zun- genatrophie	mit 7 J.: Paraple- gie d. Beine, Pa- manntapese d. Arme, Grad 9	Zunge, perioral	Finger	vollständig außer BDR	Glockenbrust Skoliose Kontrakturen	+	+	Pes planus Reten- tio testis Phimose
13. S. St. w.	—	5 Mo.	mit 21 Mo.: Tetra- parese, kann nicht sitzen	mit 3 J.: unver- ändert, Zungen- atrophie	Zunge, Schulter- gürtel	—	vollständig	Glockenbrust Skoliose Kontrakturen	+	+	Incontinentia urinae
14. H. H. m.	—	in utero	mit 2 J.: proxima- le Tetraparese, kann nicht sitzen	mit 10 J.: sitzt, Kopfhaltenschwä- che, Grad 10	—	Finger	vollständig außer BDR	Glockenbrust Skoliose Kontrakturen	ohne si- chere Dia- gnose	+	Adipositas
15. N. B. m.	—	2 Mo.	mit 3 J.: proxima- le Tetraparese, kann nicht sitzen	—	Rückenmus- kulatur	—	vollständig	Glockenbrust Skoliose Kontrakturen	+	+	—
16. A. R. m.	—	4 Mo.	mit 18 Mo.: proxima- le Tetraparese, kann nicht sitzen.	mit 6 J.: sitzt mit Stütze, Kopfhalte- schwäche, Grad 9	—	—	vollständig	Glockenbrust Kontrakturen	—	—	Bruder von Nr. 17 ein weiterer Bruder leidet an Verschluss- hydrocephalus

Tabelle 2

Lfd. Nr. Name Geschl.	gesunde Geschw. m. w.	Erkrankungs- alter	Funktionsstatus (1. Untersuchung)	Funktionsstatus (letzte Unter- suchung)	Faszikula- tionen	Tremor	Reflex- verlust	Deformitäten Kontrakturen	EMG	Biopsie	Bemerkungen Katamnese
17. J. R. m.	—	in utero	mit 6 J.: proximale Tetraparese, kann nicht stehen, Grad 8	mit 11 J.: kriecht umher, kann nicht stehen, Grad 7	Deltoides	Finger	vollständig — außer BDR	—	—	+	konnte zwischen dem 2. u. 4. Jahr etwas laufen
18. O. K. m.	—	congenital	mit 3 J.: proximale Tetraparese, kann nicht sitzen; Ham- pelmannstellung. Dysarthrie; Grad 11	—	Zunge	—	vollständig	Glockenbrust Kyphoskoliose	+	+	—
19. C. S. w.	—	3 Mo.	mit 3 J.: Tetrapare- se, Zungenatrophie; Grad 11	—	Zunge	—	vollständig	Glockenbrust Kyphoskoliose Kontrakturen Hüftluxation	+	+	mit 7 J. verstorben (Pneumonie), keine Sektion
20. J. G. m.	—	12 Mo.	mit 2 J.: proximale Tetraparese, sitzt mit Stütze; Kopf- halteschwäche; Grad 10	—	Zunge	Finger	vollständig	Glockenbrust außer BSR Kontrakturen u. PSR	+	+	dehil
21. S. G. w.	2	5 Mo.	mit 2 J.: proximale Tetraparese, kann nicht sitzen; Ham- pelmannstellung, Dysphagie, Grad 11	—	—	Finger	vollständig	Glockenbrust Kyphoskoliose Hüftdysplasie	ohne sichere Diagnose	—	mit 25 Mo. verstorben (Pneumonie), keine Sektion
22. P. S. w.	—	3 Mo.	mit 6 J.: Tetraparese — kann nicht sitzen; Grad 11	—	—	—	vollständig	Glockenbrust Kyphoskoliose Kontrakturen	—	+	mit 8 J. verstorben
23. M. W. m.	—	5 Mo.	mit 5 J.: Pargaparese d. Beine, Pargaparese ändert d. Arme; sitzt mit Stütze, Zungen- atrophie, Grad 9	mit 6 J.: unver- ändert	Zunge	—	vollständig	Glockenbrust Kyphoskoliose Kontrakturen	+	eher dy- strophisches Bild	—

Tabelle 2

Lfd. Nr. Name Geschl.	gesunde Geschw. m. w	Erkrankungs- alter	Funktionsstatus (1. Untersuchung)	Funktionssta- tus (letzte Untersuchung)	Faszikula- tionen	Tremor	Reflex- verlust	Deformitäten Kontrakturen	EMG	Biopsie	Bemerkungen Katamnese
24. S. G. w.	1	in utero	mit 3 J.: proxima- le Tetraparese, sitzt mit Stütze, Grad 9	mit 10 J.: Para- plegie d. Beine, Paraparese d. Ar- me, Rollstuhl, Grad 10	Zunge	—	vollständig	Glockenbrust Kyphoskoliose Kontrakturen Hüftluxation	+	+	Schwester von Nr. 25
25. St. G. m.	1	in utero	mit 9 Mo.: proxima- le Tetraparese, Dys- phagie, Dysarthrie	mit 5 J.: Tetraple- gie, Grad 11	Zunge	—	vollständig	Kyphoskoliose Glockenbrust Kontrakturen	+	+	—
26. R. L. m.	1	5 Mo.	mit 8 J.: proxima- le Tetraparese, Kopfhalteschwäche, Oligomimie, Roll- stuhl, Grad 9	mit 13 J.: un- verändert	Zunge	—	vollständig	Kyphoskoliose Glockenbrust Kontrakturen	+	—	—
27. S. K. w.	1	5 Mo.	mit 12 J.: proxima- le Tetraparese, sitzt nicht, Grad 11	—	—	—	vollständig	Kyphoskoliose Glockenbrust Kontrakturen Hüftluxation	—	+	mit 14 J. ver- storben, keine Sektion
28. G. K. m.	—	10 Mo.	mit 7 J.: proxima- le Tetraparese, sitzt nicht, Grad 11	—	Rückenmus- kulatur	—	vollständig	Kyphoskoliose Glockenbrust Kontrakturen	+	+	mit 8 J. verstor- ben: Diagnose autoptisch be- stätigt
29. A. W. w.	1	in utero	mit 9 J.: proxima- le Tetraparese, sitzt nicht, Kopfhalteschwä- che, Grad 11	mit 10 J.: un- verändert	Zunge	—	vollständig	Kyphoskoliose Glockenbrust Kontrakturen	+	eher dy- strophisches Bild	Adipositas
30. S. R. m.	—	8 Mo.	mit 9 J.: proxima- le Tetraparese, sitzt nicht, Grad 11	—	Zunge	—	vollständig	Kyphoskoliose Glockenbrust Kontrakturen	+	ohne si- chere Diagnose	—

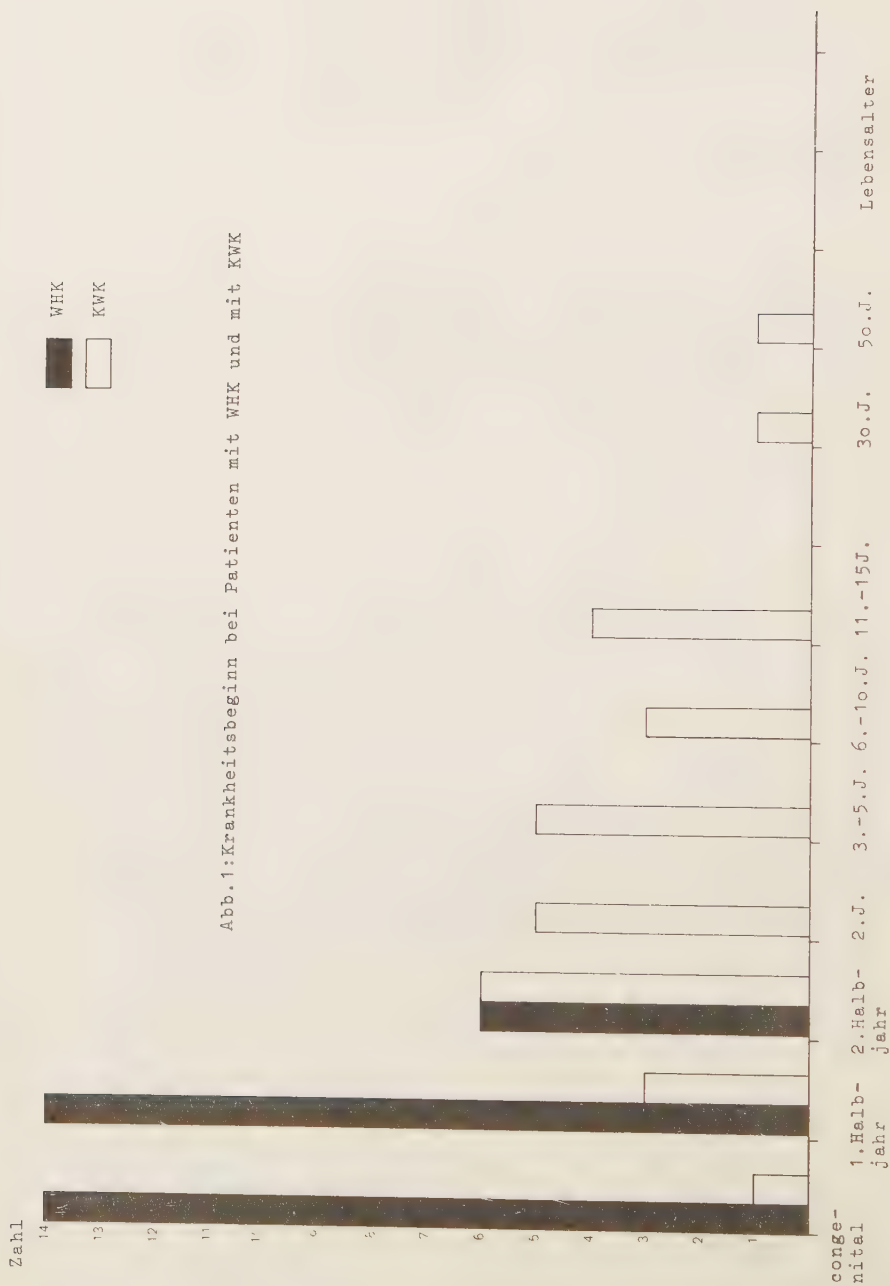
Tabelle 2

Lfd. Nr. Name Geschl.	gesunde Geschw. m. w.	Erkrankungs- alter	Funktionsstatus (1. Untersuchung)	Funktionssta- tus (letzte Untersuchung)	Faszikula- tionen	Tremor	Reflex- verlust	Deformitäten Kontrakturen	EMG	Biopsie	Bemerkungen
31. M. H. w.	—	in utero	mit 7 J.: proximale Tetraparese, Rollstuhl, Grad 8	—	—	—	vollständig	Kyphoskoliose Glockenbrust Kontrakturen	+	+	konnte mit 2 J. wenige Schritte gehen
32. S. G. w.	—	9 Mo.	mit 9 J.: proximale Tetraparese, Kopf- halteschwäche, Rollstuhl, Grad 8	mit 11 J.: unver- ändert	Zunge, Daumen- ballen	—	vollständig	Kyphoskoliose Glockenbrust Kontrakturen	+	+	—
33. M. M. w.	4	3	mit 4 J.: proximale Tetraparese, sitzt nicht; Grad 11	—	—	Finger	vollständig	Kyphoskoliose Glockenbrust Kontrakturen	+	+	mit 5 J. verstorben (Pneumonie), keine Sektion
34. S. S. w.	—	—	mit 3 Mo.: Tetrapa- rese, Dysphagie	—	Zunge	—	vollständig	Glockenbrust Hüftluxation	+	+	Mit 6 Mo. verstor- ben (Ateminsuffizienz) keine Sektion; ein Bruder mit 4 Mo. am gleichen Leiden ver- storben

Tabelle 2: Patienten mit Werdnig-Hoffmann'scher Erkrankung.

In der Spalte EMG bedeutet +: Schädigung des peripheren
motorischen Neurons.

In der Spalte Biopsie bedeutet +: typische spinale Muskelatrophie.



	WHK	KWK
Gesamtzahl der Fälle	34	29
davon wiesen auf:		
klinisch nachweisbare Atrophien	20	25
davon deutlich proximal betont	15	25
vollständigen Reflexverlust	29	11
teilweisen Reflexverlust	5	18
Hirnnervensymptome	24	10
Faszikulationen	20	22
Zuckungen bzw. Tremor der Finger	6	13
Skelettdeformitäten	32	9
kongenitale Mißbildungen	5	10

Tabelle 3: Häufigkeit einzelner Symptome bei WHK und KWK

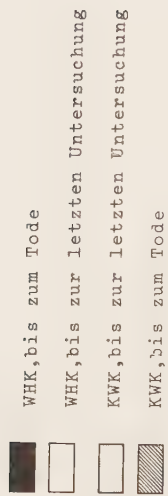
Auf Einzelheiten der Symptome beider Krankheitsbilder soll im Rahmen der Diskussion eingegangen werden.

3. Krankheitsverlauf

Abb. 2 zeigt die jeweilige Krankheitsdauer bis zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bzw. bis zum Tode der Patienten. 15 aus der Gruppe der WHK und 3 aus der der KWK verstarben im Beobachtungszeitraum.

Der Verlauf sowohl der Werdnig-Hoffmann'schen als auch der Kugelberg-Welander'schen Krankheit gilt als chronisch progredient. Häufig treten aber, besonders bei der KWK, Phasen des Stillstands auf, denen in der Regel jedoch Phasen des schnelleren Fortschreitens folgen.

Ein ungewöhnlicher Verlauf fand sich in zwei Fällen: Bei einem jetzt 18jährigen Patienten der KW-Gruppe (Tab. 1, Nr. 15) wurde ein über 12 Jahre stationärer Zustand gefunden. Bei ihm bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung eine auf die proximalen Muskelgruppen beschränkte, leichtgradige Paraparese der Beine. Nach anamnestischen Angaben und jetzigen Befunden blieb der Zustand in den letzten 8 Jahren fast unverändert. Die Diagnose war durch das klinische Bild und das Ergebnis der Muskelbiopsie gesichert.



Zahl

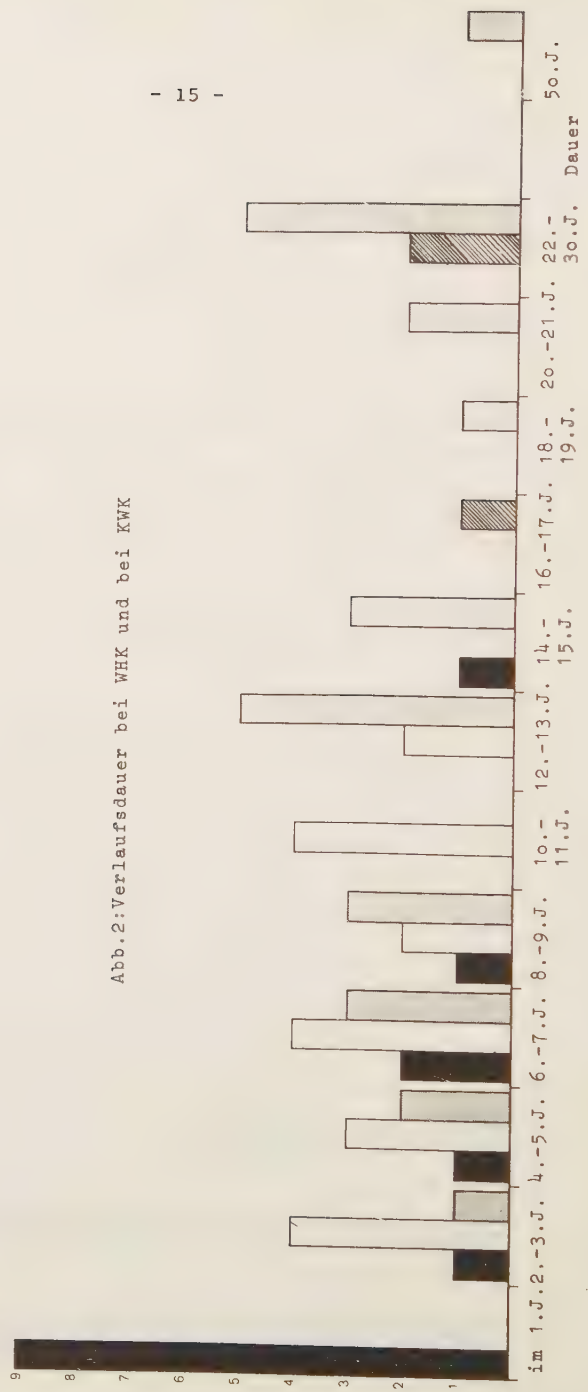


Abb. 2: Verlaufsauer bei WHK und bei KWK

Bei einem weiteren Patienten der KW-Gruppe (Tab. 1, Nr. 5) konnte während des Beobachtungszeitraumes von 7 Jahren sogar eine anhaltende Besserung festgestellt werden.

Auch bei schweren Krankheitsbildern kann zeitweilig eine langsame Progression festgestellt werden (s. Tab. 2, Nr. 26).

Das jeweilige individuelle Funktionsstadium nach Thompson und Vignos (103, von diesen ursprünglich für die dystrophischen Myopathien angegeben) ist in den Tabellen 1 und 2 verzeichnet. Bei Patienten, die infolge der Schwere ihres Krankheitsbildes praktisch keinerlei motorische Entwicklung zeigten und in den ersten Lebensmonaten ad Exitum kamen, wurde auf eine Gradeinteilung verzichtet.

Tabelle 4 liefert einen summarischen Überblick über das motorische Zustandsbild der untersuchten Patienten.

	WHK	KWK
Gesamtzahl der Patienten	34	29
davon konnten:		
gehen	-	20
nicht mehr gehen	2	7
niemals gehen	32	2
sich zum Sitz aufrichten	-	28
sich nicht mehr zum Sitz aufrichten	26	1
sich niemals zum Sitz aufrichten	8	-

Tabelle 4: motorische Fähigkeiten bei Patienten mit WHK und KWK

4. Elektromyographie

Bei insgesamt 48 der 63 beobachteten Patienten wurde ein Elektromyogramm (EMG) abgeleitet. In der Gruppe der KWK ergab das EMG in 22 von 24 untersuchten Fällen den Befund einer Schädigung des peripheren motorischen Neurons, 2mal konnte aus dem EMG allein keine sichere Diagnose gestellt werden. Bei den Patienten mit WHK wurden in 20 von 24 untersuchten Fällen typische EMG-Befunde erhalten, in den restlichen 4 Fällen war der Befund uncharakteristisch. Die Diagnose

ließ sich hier auf Grund des klinischen Bildes und der Muskelbiopsie sichern.

Die 6 Elektromyogramme ohne typische Zeichen einer Läsion des peripheren motorischen Neurons stammten bis auf eines von Patienten im Säuglings- oder Kleinkindesalter.

Bei 15 Patienten wurde auf ein EMG verzichtet, da das klinische Bild bzw. das Ergebnis der Muskelbiopsie die Diagnose sicherten.

5. Muskelbiopsie

Diese wurden in der Regel aus dem M. quadriceps femoris entnommen.

Bei 22 Patienten der KW-Gruppe erfolgte eine Muskelbiopsie: 14mal zeigte die Histologie eine typische felderförmige Atrophie, 6mal konnte keine sichere Diagnose gestellt werden, 2mal ließ das Präparat eher auf eine dystrophische Myopathie schließen.

Bei 23 der Patienten mit Werdnig-Hoffmann'scher Erkrankung wurde ein Muskelbiopsie durchgeführt. 20mal war die Diagnose einer spinalen Muskelatrophie zu stellen, 1mal war eine sichere Beurteilung nicht möglich (fast ausschließlich Fettgewebe erfaßt) und 2mal war eher eine dystrophische Myopathie zu vermuten.

Neben der typischen felderförmigen Atrophie wurden zum Teil auch Veränderungen gefunden, die für primär myopathische Veränderungen als charakteristisch gelten: Hypertrophie und Zerfall einzelner Fasern, Homogenisierung des Sarkoplasma sowie Vakuolen- und Spaltbildungen, Binnenständigkeit der Kerne.

Diese sogenannten "pseudomyopathischen" Veränderungen (s. Diskussion) fanden sich besonders häufig bei Fällen mit geringer Progression des Leidens und noch gehfähigen Patienten, somit überwiegend bei Kranken mit KWK.

6. Enzymbefunde

Untersuchungen der Serumaktivitäten der verschiedenen Enzyme waren in beiden Gruppen bei jeweils 25 Patienten vorgenommen worden. Es soll hier nur auf die Ergebnisse für die Kreatinphosphokinase (CPK) eingegangen werden. Abb. 3 (nach Heyck und Laudahn, 45) gibt diese wieder. Aus ihr ist ersichtlich, daß bei 4 Patienten mit WHK die CPK über die Altersnorm erhöht war, während dies bei 10 Patienten mit KWK der Fall war. Statistisch war der kollektive Mittelwert nur bei KWK signifikant erhöht.

Auf Einzelheiten dieser bereits publizierten Ergebnisse (45) soll hier nicht eingegangen werden.

7. Sektionsbefunde

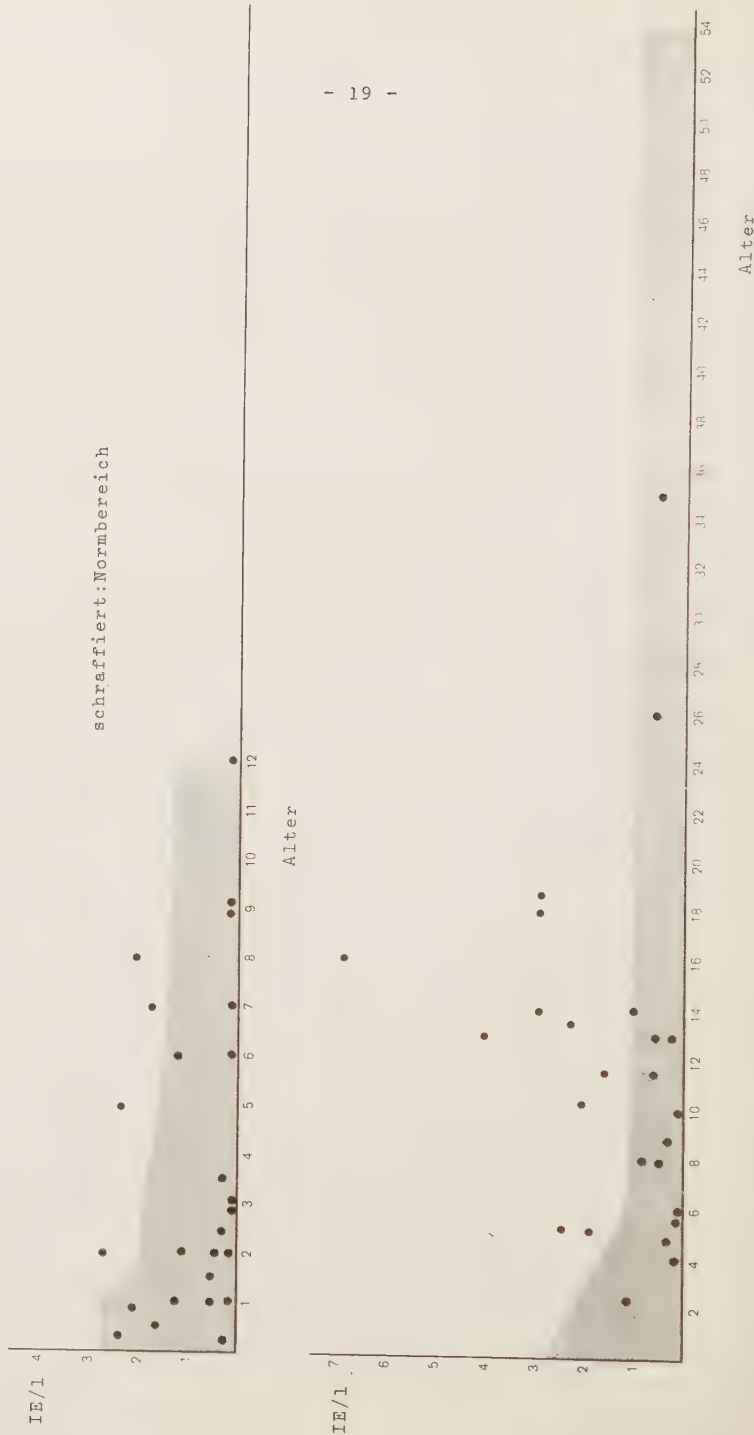
4 der während des Beobachtungszeitraumes verstorbenen Patienten mit WHK kamen zur Autopsie. Die hierbei erhobenen Befunde bestätigten die Diagnose einer spinalen Muskelatrophie: Verminderung und Degeneration der motorischen Vorderhornzellen, Atrophie der quergestreiften Muskulatur, deren histologische Untersuchung die Kennzeichen der spinalen Atrophie ergab. In einzelnen Fällen war auch ein Ganglienzellschwund in den motorischen Hirnnervenkernen nachweisbar.

Todesursache war entweder Ateminsuffizienz oder Herz-Kreislaufversagen bei multiplen Bronchopneumonien.

Von den 3 während des Beobachtungszeitraumes verstorbenen Patienten mit KWK kam nur einer zur Sektion. Der Befund ist von besonderem Interesse, weil bisher über sehr wenige autopsische Befunde bei KWK berichtet wurde (s. Diskussion).

Dieser Patient (Tab. 1, Nr. 11) war im Alter von 24 Jahren nach 22 1/2jähriger Krankheitsdauer an einer Bronchopneumonie mit konsekutivem Rechtsherzversagen verstorben. Sein Krankheitsverlauf war relativ schwer. Schon seit dem 12. Lebensjahr hatte Gehunfähigkeit bestanden. Er hatte jedoch noch bis unmittelbar vor Beginn der zum Tode führenden Pneumonie als Steuerberater gearbeitet. Der bei der letzten klinischen Untersuchung erhobene Befund geht aus Tabelle 1 hervor.

Abb. 3: Serumaktivitäten der CPK bei Patienten mit WHK (oben) und mit KWK (unten)



Autoptisch fand sich im Rückenmark ein hochgradiger Schwund der motorischen Vorderhornzellen (s. Abb. 4). Die Skelettmuskulatur war schwerst atrophiert und weitgehend durch Fettgewebe ersetzt. Die typische felderförmige Atrophie war in den untersuchten Muskeln nur noch an ganz wenigen Stellen nachweisbar (s. Abb. 5).

8. Geschlechtsverteilung

Von den 63 beobachteten Patienten waren 40 männlichen, 23 weiblichen Geschlechts. In der WH-Gruppe betrug das Verhältnis männlich zu weiblich 21 : 13, in der KW-Gruppe 19 : 10. Bei beiden Formen war somit eine auffallend häufigere Manifestation bei dem männlichen Geschlecht zu erkennen.

9. Heredität

Unter den 63 Patienten befanden sich 7 Geschwisterpaare, 4 in der Gruppe mit WHK, 3 in der mit KWK. 16 Patienten mit WHK waren Einzelkinder, die restlichen 18 hatten insgesamt 25 gesunde Geschwister (Einzelheiten s. Tab. 2).

Außer den 4 selbst untersuchten Geschwistererkrankungen konnte in 2 weiteren Fällen aus den anamnestischen Angaben auf Geschwistererkrankungen geschlossen werden. Es wurde außerdem eine Familie beobachtet, in der der Vater zweier erkrankter Brüder (Tab. 2, Nr. 10 und 11) zwei gesunde Söhne aus erster Ehe hatte.

Neuromuskuläre Erkrankungen der Eltern oder anderer Verwandter wurden in der WH-Gruppe nicht beobachtet.

In der KW-Gruppe waren 6 Patienten Einzelkinder, die anderen 23 hatten insgesamt 36 gesunde Geschwister (Einzelheiten s. Tab. 1). Im Fall der erkrankten Brüder E. B. und G. B. (Nr. 28 und 29) war noch ein dritter Bruder von der Krankheit befallen, dieser konnte jedoch nicht persönlich untersucht werden.

Der Vater eines weiteren Geschwisterpaares (Nr. 23 und 24) hatte eine gesunde Tochter aus erster Ehe. 5 der Patienten mit KWK hatten Kinder (insgesamt 8), die untersucht wurden

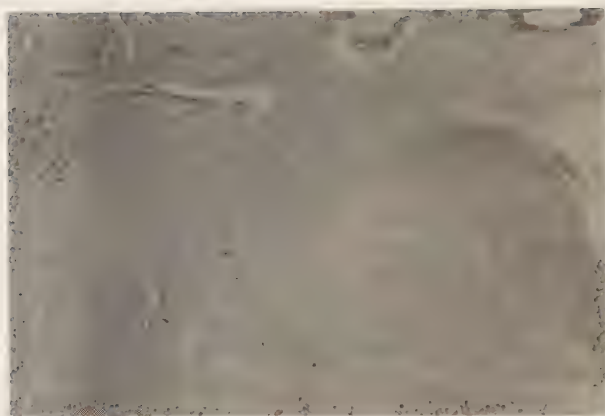


Abb. 4 Pat. E.W. (Tab. 1 Nr. 11). Halsmark, Nissl-Färbung. Vergrößerung 50fach. Starker Schwund der motorischen Vorderhornzellen (unterer Bildrand, Mitte) bei erhaltenem Seitenhorn (links am Bildrand). Rechts oben der Zentralkanal.

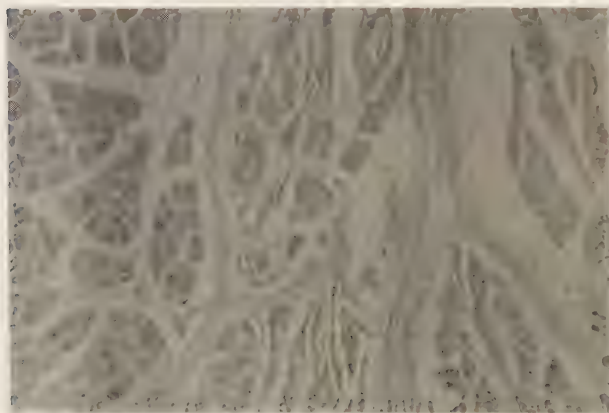


Abb. 5 Pat. E.W. (Tab. 1 Nr. 11). M. deltoideus, Hämatoxylin-Eosin Färbung. Vergrößerung 30fach. Felderförmige Muskelfaseratrophie und Lipomatose.

und alle völlig gesund waren. Einer der Patienten hatte bereits ein gesundes Enkelkind.

Während sich in der Aszendenz im allgemeinen keine Fälle neuromuskulärer Erkrankungen finden ließen, machte der Patient Nr. 27 eine Ausnahme: nach Angaben seiner Mutter hatte der Vater die gleichen Symptome wie der Sohn. Eine Untersuchung des Vaters konnte nicht durchgeführt werden.

Hinweise auf eine etwaige Konsanguinität der Eltern der Patienten beider Gruppen ergaben sich nicht. Eine zusammenfassende Wertung der hier dargestellten Hereditätsverhältnisse soll im Rahmen der Diskussion erfolgen.

III. Diskussion der eigenen und der aus dem Schrifttum bekannten Befunde

1. Bisherige Veröffentlichungen zu beiden Krankheitsbildern

a) Werdnig-Hoffmann'sche Erkrankung

In den Jahren 1891 bis 1900 beschrieben der Grazer Pathologe Werdnig (111, 112) und der Heidelberger Kliniker Hoffmann (48, 49, 50, 51) insgesamt 15 Patienten, darunter 3 Geschwisterpaare, die in frühkindlicher Zeit mit fortschreitender Muskelschwäche erkrankten. Diese begann meist an der Muskulatur des Beckengürtels und der Oberschenkel, um später auf die Arme überzugreifen. Feine Zuckungen der Muskulatur und Zittern der Finger fanden sich häufig. Die Erkrankung führte regelmäßig innerhalb der ersten Lebensjahre zum Tode. Bei der Sektion war ein ausgedehnter Untergang der motorischen Vorderhornzellen nachzuweisen. In Medulla oblongata und Gehirn fanden sich keine, oder im Vergleich zum massiven Befall des Rückenmarks nur sehr geringfügige Veränderungen. Die Skelettmuskulatur war hochgradig atrophisch, es fanden sich nur spärliche Muskelfasern in reichlich Fett- und Bindegewebe. Hoffmann wies darauf hin, daß die Querstreifung der Muskelfasern weitgehend erhalten war. Werdnig deutete die Befunde als eine Kombination von Muskeldystrophie und Rückenmarksleiden, Hoffmann jedoch als eindeutige Spinalerkrankung. Die Beschreibung dieser Autoren förderte auch die lange vertretene Ansicht, daß das Leiden sich erst einige Zeit, in der Regel einige Monate nach der Geburt manifestiere.

Kasuistische Mitteilungen in den folgenden Jahren waren nicht sehr zahlreich. Ungleich häufiger waren Mitteilungen über das von Oppenheim (84) beschriebene benignere, ätiologisch wenig definierte Krankheitsbild der Myatonia congenita, wobei aber die meist nicht ausreichenden Katamnesen den hier postulierten gutartigen Verlauf in Frage stellten.

Bereits Greenfield und Stern (1927, 36) und de Lange (1937, 70) äußerten die Ansicht, daß viele der von Oppenheim beschriebenen Fälle in Wahrheit der Werdnig-Hoffmann'schen Erkrankung zuzuordnen seien.

Eine umfassende Darstellung von 110 in Dänemark beobachteten Fällen frühkindlicher Muskelatrophie gab Brandt 1950 (12). Bei der Aufnahme seiner Arbeit fand er in der Literatur etwa 200 Fälle Werdnig-Hoffmann'scher Erkrankung. Er konnte zeigen, daß das Leiden offensichtlich wesentlich häufiger ist, als die Mitteilungen bis 1950 dies erkennen ließen. Er erkannte auch, daß die meisten der unter der Diagnose Myatonia congenita geführten Fälle in Wahrheit Werdnig-Hoffmann'sche Erkrankungen waren, bei denen die Lähmungen schon congenital oder pränatal bestanden, oder deren Verlauf nicht so maligne war, wie es der ursprünglichen Definition der beiden Erstbeschreiber entsprach.

Brandt zeigte ferner, daß die wenigen daneben verbliebenen andersartigen Zustandsbilder, die der Beschreibung der Myatonia congenita glichen, nicht einer wohldefinierten Krankheitseinheit entsprachen. Vielmehr verbargen sich unter diesem Begriff ätiologisch verschiedene Zustände. Dazu gehörten u. a. cerebrale Hypotonien und angeborene Myopathien.

Diese Erkenntnisse wurden von zahlreichen späteren Autoren bestätigt (Thieffry und Mitarb., 102, Kirchhof und Müller, 63, Zeidler, 118).

Eine weitere umfassende Darstellung von 52 Patienten mit Werdnig-Hoffmann'scher Erkrankung wurde 1961 von Byers und Banker veröffentlicht (15). Diese Mitteilung enthält eine Reihe von Fällen mit relativ gutartigem Verlauf, die ein Intermediärbild zwischen WHK und KWK bieten (s. unten).

b) Kugelberg-Welander'sche Erkrankung

Schon im vorigen Jahrhundert wurden mehrfach Patienten fortgeschrittenen Alters mit progressiver, proximal betonter Atrophie und Schwäche der Skelettmuskulatur beschrieben, deren Krankheit zum Teil erst Jahre nach der Geburt begann, auch wesentlich benigner verlief als die WHK und weitgehend dem Bild der infantilen oder juvenilen Form der progressiven Muskeldystrophie entsprach. Jedoch waren Faszikulationen oder Zuckungen der Finger erkennbar, oder bei der Sektion wurden Degeneration und Schwund der motorischen Vorderhornzellen ge-

funden, was den Kriterien einer primären Myopathie widersprach. Heubner (44) berichtete 1887 über einen Knaben, dessen statische Entwicklung leicht verzögert war, und der im Alter von drei Jahren mit progredienter Atrophie der Oberschenkel- und Beckengürtelmuskulatur erkrankte, die später auf den Schultergürtel und die Arme übergriff. An den Fingern des Patienten beobachtete er "fast beständig kleine zuckende zitterige Bewegungen." An den Oberschenkeln sah er "kleine zitterige, wenn auch nicht gerade fibrilläre Zuckungen mit kleinen Bewegungseffekten." Der von Erb durchgeführte Elektrostatus ergab an den untersuchten Muskeln normale Erregbarkeit, lediglich an der Handmuskulatur "bei hochgradig herabgesetzter Erregbarkeit eine Andeutung von Entartungsreaktion." Der Patient, der mit 21 Jahren an Lungentuberkulose verstarb, konnte kurz vor seinem Tode nur noch die Füße etwas bewegen, die restliche Beinmuskulatur war schlaff gelähmt. Mit den Armen waren noch fast alle Bewegungen auszuführen, wenn auch mit deutlich verminderter Kraft.

Die Sektion ergab eine hochgradige Atrophie der Skelettmuskulatur, die weitgehend durch Fett- und Bindegewebe ersetzt war. Histologisch fanden sich neben hypertrophierten Fasern atrophische, die z. T. bündelförmig angeordnet waren. ("Mitten zwischen Bündeln von Muskelfasern der genannten Größe stößt man auf einmal auf Bündel ..., innerhalb welcher sämtliche Faserquerschnitte ganz bedeutend reduciert sind ...") Am Rückenmark zeigte sich eine hochgradige Verminderung der motorischen Vorderhornzellen. Die Vorderwurzeln waren "stark atrophisch und faserarm."

Heubner kam zu dem Schluß, es müsse sich bei dem vorliegenden Fall um eine Kombination von spinaler Muskelatrophie mit primärer Myopathie handeln. Er erwähnte auch die Äußerung Erbs, der Fall habe ihm "einiges Unbehagen" verursacht, da er ihn nicht in eine der bekannten Krankheitsformen einordnen könne.

Es verdient noch hervorgehoben zu werden, daß Heubner die erst später in ihrer Bedeutung erkannten Kriterien der spinalen Atrophie im Muskelpräparat zumindest bereits gesehen und beschrieben hatte.

Ein Jahr danach, 1888, beschrieb Veiga de Souza (107) in einer Dissertation zwei Brüder mit proximal betonten Muskelatrophien und starken Fibrillationen im Schulterbereich. Der jüngere, 15 Jahre alt, war mit 6 Jahren erkrankt, während bei dem 17 Jahre alten Bruder das Leiden bereits in früher Kindheit begonnen hatte. Bei beiden waren zuerst Gangstörungen und Schwierigkeiten beim Aufrichten mit "hochklettern an sich selbst" aufgetreten. Da keine Entartungsreaktion nachgewiesen wurde, kam de Souza zu der Diagnose *Dystrophia musculorum progressiva*, wies aber darauf hin, daß Fibrillationen bei diesem Krankheitsbild bis dahin noch nie beschrieben worden seien.

Mehrere spätere Autoren haben über das Vorkommen von fibrillären Zuckungen bei progressiver Muskeldystrophie berichtet (Bossung, 11, Hildebrandt, 47, Jamin, 58, Stehr, 99) (zit. n. Berg und Mitarb., 10).

1942 beschrieb Wohlfahrt (115) zwei Patienten im Alter von 21 und 22 Jahren mit proximal betonten Atrophien und Paresen sowie ausgeprägten Fibrillationen. Die Krankheit hatte bei dem ersten Patienten in früher Kindheit begonnen, bei dem zweiten erst im Alter von 13 Jahren. Muskelbiopsien zeigten nach Wohlfahrts Beschreibung Zunahme der "Binnenkerne", vereinzelt leicht hypertrophische Fasern sowie Gruppen von atrophischen Fasern in "sicher neuromyonomaler Anordnung". Er deutete die Fälle damals noch als "Übergangsform" der progressiven Muskeldystrophie zur neuralen Muskelatrophie.

Eindeutig postulierten erst Kugelberg und Welander (68, 110), daß es sich bei den durch die o. a. Merkmale charakterisierten Fällen um eine Sonderform von spinaler Muskelatrophie handele, die mit der Erb'schen Muskeldystrophie nichts zu tun habe (1952, 1954). Einen Bericht über 12 Patienten veröffentlichten sie 1956 unter dem Titel "*Heredofamilial muscular atrophy simulating muscular dystrophy*" (69). Unter den Patienten befand sich auch einer der von Wohlfahrt 1942 beschriebenen Kranken. Das für sie in allen Fällen beweisende Kriterium einer Schädigung des peripheren motorischen Neurons war der dafür charakteristische elektromyographische Befund.

Kugelberg und Welander unterschieden diese Form der pseudomyopathischen spinalen Muskelatrophie auf Grund der besseren Prognose und des späteren Beginns (zwischen dem 2. und dem 17. Lebensjahr) von der Werdnig-Hoffmann'schen Erkrankung. Sie postulierten damit ein eigenständiges Krankheitsbild und einen nosologischen Begriff, der allgemeine Aufnahme gefunden hat.

1955 berichteten Wohlfahrt und Mitarb. (116) über weitere 7 Patienten, die ein ähnliches Bild boten wie die von Kugelberg und Welander beschriebenen. Sie diskutierten bereits die Frage, ob es sich bei diesen Fällen um eine selbständige Krankheit handele, oder ob eine gutartige Variante der Werdnig-Hoffmann'schen Erkrankung vorliege, zumal beide Formen einen autosomal-rezessiven Erbgang zeigen.

In den folgenden Jahren erschienen in immer häufigerer Folge Berichte über proximal betonte, spinale Muskelatrophien mit relativ benignem Verlauf (s. Tab. 5). Bei Fertigstellung dieser Veröffentlichung konnten bereits 351 in der Weltliteratur beschriebenen Fälle festgestellt werden. Nicht dazu gerechnet sind die ebenfalls in den letzten Jahren bekanntgewordenen Fälle dominant erblicher scapulohumeraler Muskelatrophie (Kaeser, 59, Zellweger und Mc Cormick, 119, Meadows und Marsden, 78, Emery und Mitarb., 25) sowie die von Fenichel und Mitarb. beschriebenen 2 Fälle facioscapulo-humeraler Atrophie, ebenfalls mit dominantem Erbgang (26).

Die Erkrankung wird am häufigsten mit folgenden Namen belegt: Kugelberg-Welander-Syndrom, hereditary proximal spinal muscular atrophy, juvenile spinal muscular atrophy. Becker (6) schlug den Namen "Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica" vor.

Bald meldeten sich auch Autoren zu Wort, die die Ansicht vertraten, es handele sich nicht um ein eigenes, von der Werdnig-Hoffmann'schen Erkrankung abzugrenzendes Krankheitsbild (Dubowitz, 22, 23, Hausmanova-Petrusewicz und Mitarb., 41, 42, Gardner-Medwin und Mitarb., 31, Munsat und Mitarb., 82), während andere Beobachter eine gegenteilige Ansicht vertraten (Cotton, 19, Becker, 6, 7).

Jahr	Autoren	Fallzahl
1955	Wohlfahrt und Mitarb.	7
	Berg und Mitarb.	3
1956	Kugelberg und Welander	12
1957	Pinelli	2
1960	Magee und Mitarb.	3
1961	Hurwitz und Mitarb.	1
	Mastropaolo	1
1962	Wiesendanger	13
	Hausmanova-Petrusewicz und Mitarb.	5
	Finkel	4
	Levy und Wittig	2
1963	Sacco und Mitarb.	2
	Murone und Mitarb.	2
	Archibald	4
	Zebrowski und Goldszajn	9
	Lundquist	3
	Furukawa und Mitarb.	1
	Spira	7
	Redford	3
	Otsuki und Mitarb.	1
	Castaigne und Mitarb.	2
	Isch und Gruner	3
	Thiébaud und Mitarb.	3
1964	Becker	2
	Sanna	2
	Ionasescu und Luca	5
	Terao	2
1965	Armstrong und Mitarb.	2
	Cotton	3
	Roth und Mitarb.	5
	Smith und Patel	1
	Martin-Sneessens und Radermecker	1
	Cosi und Tonali	1
	Tsukagoshi und Mitarb.	5
	Caraceni und Negri	7
	Kaeser	2
	Mertens	14
	Ionasescu und Mitarb.	4
1966	Garvie und Woolf	5
	Gross	3
	Hausmanova-Petrusewicz und Mitarb.	24
	Spira	3
	Tsukagoshi und Mitarb.	8
	Amick und Mitarb.	3
	Kondo	11
	Mizuno und Mitarb.	2
	de Barsy und Mitarb.	1
	Zschocke	14
	Radu und Mitarb.	7
	Verger und Mitarb.	2
	Dunne und Chutorian	3
	Lovelace und Mitarb.	19
	Rotthauwe und Mitarb.	1

Tabelle 5: Seit 1955 publizierte Fälle
Kugelberg-Welander'scher Erkrankung

Jahr	Autoren	Fallzahl
1967	Gamstorp	4
	Iwashita und Ohta	2
1968	Furukawa und Mitarb.	4
	Kessler	1
	Kennedy und Mitarb.	11
	Peters und Mitarb.	20
	Hetnarska und Mitarb.	17
1969	Flügel und Fritsch	1
	Aberfeld und Namba	1
	Gath und Mitarb.	4
	Buscaino und de Giacomo	7
	Ilyina und Mitarb.	1
	Kondo	14
1970	Beckmann und Mitarb.	11
		351

Tabelle 5 (Forts.)

Seit 1955 publizierte Fälle

Kugelberg-Welander'scher Erkrankung

2. Krankheitsbeginn

In einer seiner Veröffentlichungen (1900, 50) hatte Hoffmann angegeben, die Krankheit beginne in der Regel in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres, und ende innerhalb der ersten zwei Lebensjahre tödlich. Diese Auffassung fand Eingang in neurologische und pädiatrische Lehrbücher und förderte dadurch die verbreitete Ansicht, es handele sich hierbei um eine ziemlich feste Regel. Brandt (12) wies jedoch darauf hin, daß 12 der befragten Mütter auffallend schwache Kindsbewegungen schon in der Schwangerschaft bemerkten, was auf einen oft intrauterinen Beginn der Erkrankung schließen lasse. Die WHK könne also schon während der Foetalzeit beginnen. Dies wird durch die eigenen Beobachtungen bestätigt.

Krankheitsbeginn nach dem 1. Lebensjahr ist bei der WHK offenbar sehr selten. Im eigenen Kollektiv zeigten alle Patienten mit Beginn des Leidens nach dem ersten Jahr einen mehr protrahierten Verlauf, wie er eher der KWK entspricht. Byers und Banker (1961, 15) teilten die in ihrer Veröffentlichung als WHK bezeichneten 52 Patienten nach dem Beginn in drei Gruppen ein. Die 8 Patienten mit Erkrankung nach dem ersten Lebensjahr zeigten alle einen relativ benignen Verlauf. Die Autoren leiteten daraus die Ansicht ab, die Prognose sei um so schlechter, je früher die Krankheit beginne. 1958 waren Kirchhof und Müller (63) anlässlich einer katamnestischen Untersuchung von 14 Patienten zu dem gleichen Schluß gekommen.

Eine Betrachtung des eigenen Kollektivs zeigt, daß diese Regel nur bedingt gültig ist: zwar läßt ein Krankheitsbeginn nach dem ersten Lebensjahr einen besonders malignen Verlauf weitgehend ausschließen, andererseits wurden Patienten beobachtet, die congenital Krankheitszeichen zeigten und älter als 5 Jahre wurden (Tab. 2, Nr. 12, 14, 17, 24, 29, 31). Es kann festgestellt werden, daß die besonders schnell zum Tode führenden Verlaufsformen der WHK zwar durchweg congenital oder innerhalb der ersten Lebensmonate beginnen, daß in dieser frühen Zeit aber auch solche Fälle bereits manifest sein können, deren Symptome wesentlich langsamer fortschreiten, und zum Teil der KWK zugeordnet werden müssen (s. Tab. 1, Nr. 27).

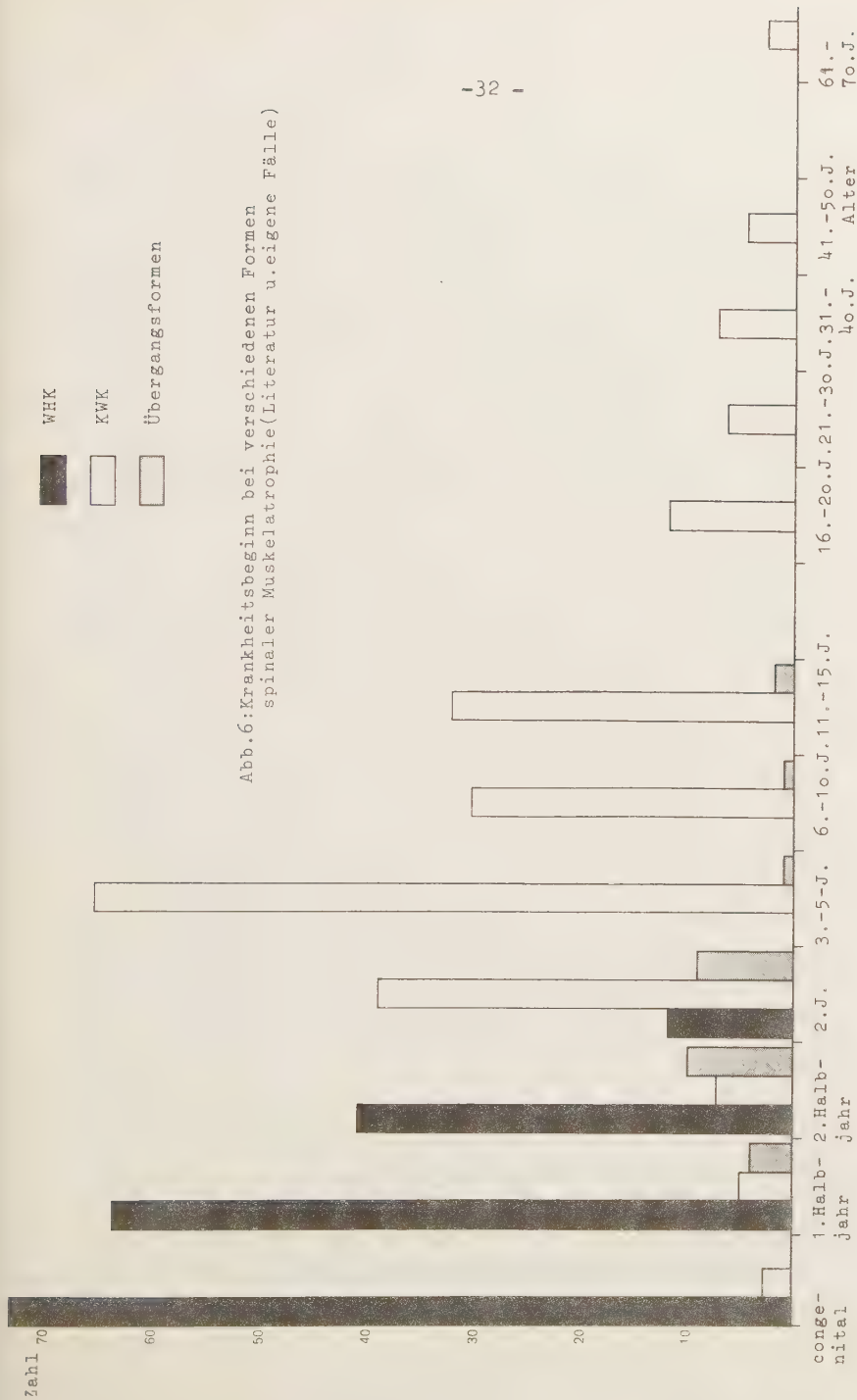
Zum gleichen Schluß kamen Munsat und Mitarb. (82), die über 24 Fälle von WHK mit mindestens 4jähriger Überlebenszeit berichteten. 12 ihrer Patienten waren innerhalb der ersten 6 Lebensmonate erkrankt, 5 von ihnen wiesen schon bei der Geburt Krankheitszeichen auf.

Diel² von Kugelberg und Welander (69) geschilderten Patienten waren bei Krankheitsbeginn zwischen 2 und 17 Jahre alt. Spätere Beobachtungen zeigen, daß es Fälle mit zum Teil weit außerhalb dieser Zeitspanne liegendem Beginn gibt, was die folgende Zusammenstellung illustriert: In Abb. 6 ist der Krankheitsbeginn bei 219 aus der Literatur entnommenen und das eigene Kollektiv umfassenden Fällen von KWK dargestellt. Sie zeigt ein extrem weites Spektrum, das sich von der Erkrankung in utero bis über das 60. Lebensjahr hinaus erstreckt und ein Häufigkeitsmaximum zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr erkennen läßt. Die Abbildung gibt außerdem den Krankheitsbeginn bei 192 Fällen von WHK wieder sowie von 27 Fällen, die von den Autoren als Übergangsformen eingestuft wurden (Dubowitz, 22, Gardner-Medwin und Mitarb., 31, Graveleau, 35).

Die unterschiedlichen Schwerpunkte des Erkrankungsalters bei WHK und bei KWK werden hieraus ohne weiteres deutlich. Ebenso deutlich wird aber, daß die den Krankheitsbeginn beider Leiden kennzeichnenden Altersangaben fließende Übergänge aufweisen. Spätfälle der WHK und Frühfälle der KWK fallen häufig in den gleichen Zeitraum.

Der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns ist somit nicht geeignet, als Unterscheidungsmerkmal zwischen WHK und KWK zu dienen.

Bei den eigenen Fällen hat es sich andererseits erwiesen, daß Patienten mit einem Krankheitsbeginn nach dem ersten Lebensjahr in der weiteren Entwicklung einen relativ gutartigen, mehr der KWK gleichenden Verlauf zeigen, maligne Verläufe wurden hier nicht mehr beobachtet. In diesen Fällen kommt somit auch dem Krankheitsbeginn eine prognostische Bedeutung zu. Darüber hinaus ermöglicht effektiv nur der weitere Verlauf eine Aussage.



3. Klinisches Bild

Sowohl bei der Werdnig-Hoffmann'schen als auch bei der Kugelberg-Welander'schen Erkrankung sind die Paresen proximal betont. In späteren Krankheitsstadien findet man meist auch eine mehr oder weniger auffallende distale Beteiligung. Fast immer sind die Beine und der Beckengürtel früher und stärker befallen als die Arme und der Schultergürtel, selten Becken- und Schultergürtel gleich stark.

Als Folge der Lähmung der Rumpfmuskulatur findet man Thoraxdeformitäten in Form von Kyphoskoliosen, Trichter- und Glockenbrust. Diese sind bei Patienten mit WHK wesentlich häufiger anzutreffen als bei Kranken mit KWK. Dies wird verständlich durch den benigneren Verlauf der letzteren Gruppe: die Atrophien und Paresen der Thoraxmuskulatur wirken sich erst in späterem Lebensalter mit höherem Reifegrad der Wirbelsäule und der Rippen aus. Charakteristisch für die frühinfantile WHK ist die reine Zwerchfellatmung mit inspiratorischer Einziehung des Thorax (sogen. paradoxe Atmung).

Weder Werdnig und Hoffmann noch Kugelberg und Welander haben in ihren ursprünglichen Darstellungen einen Befall der motorischen Hirnnerven angegeben. Erst später erwähnten de Lange (70) und Brandt (12) auch eine Hirnnerventeiligung bei Fällen von WHK. Für die KWK liegen entsprechende Mitteilungen von Tsukagoshi und Mitarb. (104, 105), Mashiko und Mitarb. (76), Peters und Mitarb. (86), Gross (37) sowie Kennedy und Mitarb. (61) vor. Hinweise auf Läsionen motorischer Hirnnervenkerne (Zungenfaszikulationen, Dysphagie, Dysarthrie, Schwäche der mimischen Muskulatur) finden sich im eigenen Krankengut sehr oft, wesentlich häufiger bei WHK als bei KWK (vgl. dazu Tabelle 3).

Zungenfaszikulationen sind ein für die klinische Diagnosestellung oftmals entscheidendes Kriterium. Schwerer erkennbar sind Faszikulationen der Skelettmuskulatur, zumeist am Schultergürtel oder am Rücken, seltener am M. quadriceps femoris. Häufigeres Kennzeichen ist ein Fingertremor, wobei es sich eher um unregelmäßige Zuckungen der Finger handelt. Gelegentlich zeigen auch die Füße solche Zuckungen. Diese motorischen Reiz-

erscheinungen sind Äquivalente der oftmals insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern infolge ihres ausgeprägten Panniculus adiposus nicht sichtbaren Faszikulationen.

Aus dem gleichen Grunde ist die Erkennung von Atrophien in dieser Altersgruppe oft erschwert. So ist erklärlich, daß Atrophien bei der WHK häufiger nicht nachweisbar sind als bei der KWK. Sie können aber auch hier, d. h. beim mehr oder weniger erwachsenen Patienten, wenig augenfällig sein, in einzelnen Fällen beobachtet man sogar Pseudohypertrophie der Waden (s. Tab. 1, Nr. 6), so daß das Bild dem der Muskeldystrophie so gut wie völlig gleicht. Allgemein fällt jedoch auf, daß bei diesen "pseudomyopathischen" Erkrankungstypen Paresen auch im Bereich der Hände früher und häufiger zu finden sind als bei der Dystrophia musculorum progressiva.

Ein für beide Leiden charakteristisches Merkmal ist der Verlust der Muskeleigenreflexe. Die Unterschiede zwischen WHK und KWK sind fließend, vollständiger Reflexverlust ist häufiger in der WH-Gruppe zu finden. Sind Muskeleigenreflexe noch vorhanden, handelt es sich zumeist um die ASR.

Kontrakturen findet man in beiden Krankheitsgruppen, bei der WHK sind sie aber häufiger und dann auch stärker ausgeprägt als bei der KWK.

Vergleicht man die klinischen Erscheinungen beider Krankheitsbilder, dann zeigt sich, daß auch in dieser Hinsicht grundsätzliche Unterschiede nicht bestehen. Die verschieden starke Ausprägung einzelner Symptome wird lediglich durch die Intensität und Ausdehnung des Denervierungsprozesses und die daraus resultierenden Auswirkungen auf die verschiedenen Altersstufen bestimmt. Allerdings bleiben Hirnnervensymptome bei der KWK meist auf den N. Hypoglossus beschränkt.

4. Krankheitsverlauf

Die Prognose der typisch verlaufenden Werdnig-Hoffmann'schen Erkrankung gilt seit den durch die Erstbeschreiber gemachten Mitteilungen als sehr schlecht. Brandt (12) gibt an, daß 80% der von ihm beschriebenen Patienten mit WHK innerhalb der ersten 4 Lebensjahre gestorben sind, über 50 % innerhalb des

ersten Lebensjahres. In dem von Byers und Banker (15) beschriebenen Kollektiv waren 22 der insgesamt 52 Patienten im ersten Lebensjahr verstorben.

In der Literatur wird jedoch schon seit längerem auch über Patienten berichtet, die früh das Bild der WHK boten und ein wesentlich höheres Lebensalter erreichten. Brandt (12) beschrieb zwei Kranke, die zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung 18 bzw. 20 Jahre alt waren. Der älteste der von Byers und Banker (15) erfaßten Patienten war 12 Jahre alt. Im Rahmen einer katamnestischen Untersuchung von 44 Patienten mit WHK fand Zeidler (118) einen 29jährigen Mann. Kirchhof und Mitarb. (64) berichteten über einen 19jährigen Kranken mit Werdnig-Hoffmann'scher Erkrankung, dessen Krankheit im 3. Lebensjahr begann, und der bis zum 17. Jahr gehfähig war. Wir würden diese Fälle heute eher als KWK bezeichnen. Weitere Mitteilungen über außergewöhnlich lange Verläufe bei WHK stammen von Munsat und Mitarb. (82). Dubowitz (22), Gardner-Medwin und Mitarb. (31), Gamstorp (30), Graveleau und Mitarb. (35) und Grossiord (38) beschrieben ähnliche Fälle, die sie als Übergangsformen zwischen WHK und KWK charakterisierten.

Auch unter den selbst beobachteten Patienten befinden sich Fälle, deren Eingliederung in eine der beiden Gruppen schwerfällt (s. Tab. 2, Nr. 14, 24, 26, 32). Die hier vorgenommene Zuordnung zur WHK könnte als willkürlich bezeichnet werden.

Zwischen solchen "benignen" Fällen von WHK, den sogenannten Übergangsformen und der KWK ist eine Abgrenzung offensichtlich gar nicht möglich. Unter Betrachtung großer Kasuistiken zeigt sich mit aller Deutlichkeit ein Bild fließender Übergänge zwischen den innerhalb weniger Monate zum Tode führenden Formen der WHK und den Fällen von KWK mit jahrzehntelangem Verlauf. In Abb. 7 sind diese Verhältnisse graphisch dargestellt. Hier wurde die Krankheitsdauer von insgesamt 438 Fällen erfaßt (192 WHK, 219 KWK, 27 "Übergangsformen"), bei denen Daten über das Todesalter bzw. die Dauer der Krankheit bei der letzten Untersuchung vorlagen. Hieraus wird-ebenso wie bei der Erfassung von Daten über den Krankheitsbeginn - das Ineinandergreifen dieser verschiedenen Formen der proximal betonten spinalen Muskelatrophie deutlich, soweit es sich



um den pseudomyopathischen heckengürtelbetonten Typus handelt.

5. Elektromyographie

Zur Differentialdiagnose zwischen neurogenen und myogenen Läsionen ist der Befund des Elektromyogramms (EMG) ein oft entscheidendes Untersuchungskriterium. Im wesentlichen war es die Elektromyographie, die die Kenntnis der nach Kugelberg und Welanders benannten Krankheitsform und die Differentialdiagnose gegenüber dem sehr ähnlichen Bild der progressiven Muskeldystrophien sicherte.

Die Merkmale neurogener Prozesse im EMG sind Fibrillationspotentiale, gelichtetes Interferenzmuster bei Willkürinnervation, verlängerte Dauer und vergrößerte Amplitude einzelner motorischer Einheiten (Rieseneinheiten). Dazu kommen bei Vorderhornprozessen oft rhythmische Spontanentladungen einzelner motorischer Einheiten.

Weder in den eigenen Befunden noch in der Literatur finden sich Hinweise auf Verschiedenheiten des EMG bei KWK und bei WHK. Buchthal und Olsen (13) allerdings fanden 1970 bei einer Untersuchung von 30 Patienten mit WHK, daß bei diesen rhythmische Spontanentladungen zu beobachten seien, während dies bei KWK nicht vorkomme. Unter den Patienten befanden sich jedoch 5 über 17 Jahre alte, deren Zugehörigkeit zur WHK fraglich erscheinen muß.

Demgegenüber teilte Zschocke (120) 1966 mit, daß alle vier von ihm beobachteten Patienten mit KWK rhythmische Spontanentladungen zeigten.

6. Muskelbiopsie

Neben der Elektromyographie war auch in der vorliegenden Studie die histologische Untersuchung bioptisch entnommener Skelettmuskulatur das wichtigste Hilfsmittel zur Unterscheidung neurogener von primär myogenen Prozessen. Charakteristisch für spinale Atrophien ist die felderförmige Atrophie der Fasern entsprechend den von einer Vorderhornzelle innervierten motorischen Einheiten. Daneben fanden sich auch in unserem

Biopsiematerial fast regelmäßig hypertrophierte Muskelfasern. Ihre Entstehung wird durch Arbeitshypertrophie von Fasern mit noch intakter Innervation erklärt (Mittelbach, 80).

Häufig wurde bei der Beschreibung der Biopsiebefunde bei KWK darauf hingewiesen, daß neben den felderförmig angeordneten Atrophien auch "myopathische" Veränderungen wie Vakuolen- und Spaltbildung im Sarkoplasma, Homogenisierung desselben, Binnenständigkeit der Kerne und Faserzerfall nachweisbar seien (Amick und Mitarb., 2, Gath und Mitarb., 33, Hausmanova-Petrusewicz und Mitarb., 40, 41, 42, Hetnarska und Mitarb., 43, Kondo, 66, 67, Tsukagoshi und Mitarb., 104, 105, Wohlfahrt und Mitarb., 116). Schon Heubner (44) beschrieb diese Veränderungen 1887.

All diese auch als "sekundär myopathisch" bezeichneten Erscheinungen sind jedoch nicht nur typisch für die KWK, sie können vielmehr auch bei anderen neurogenen Muskelatrophien gefunden werden. Drachman (21) beschrieb sie im chronischen Stadium der Poliomyelitis, Mittelbach (80) bei verschiedenen anderen Zuständen neurogener Atrophien. Der letztere deutete sie als trophische Störungen des denervierten Muskels. Diese von Mittelbach unter dem Namen "Begleitmyopathie" zusammengefaßten Veränderungen sind, wenngleich in geringerer Häufigkeit, auch bei der Werdnig-Hoffmann'schen Erkrankung zu finden (Mittelbach, 80, Brandt, 12, eigene Beobachtungen). Nur in Fällen, wo das Leiden extrem früh mit ausgeprägter Bewegungsunfähigkeit vorlag, fehlten sie nach eigenen Beobachtungen.

Heyck und Laudahn (45) nehmen an, daß solche dystrophischen Veränderungen besonders in teilgeschädigten, aber funktionell noch beanspruchten Muskeln vorkommen. So erscheint es verständlich, daß die Begleitmyopathie bei KWK stärker ausgeprägt ist als bei WHK, da bei der ersteren die Patienten die Muskulatur meist noch gebrauchen können. Ihr Ausmaß ist letztlich abhängig von der Intensität und Frühzeitigkeit des Denervierungsprozesses: je schneller dieser abläuft, desto geringfügiger werden die histologisch nachweisbaren sekundär myopathischen Veränderungen sein. Dies hat auch Auswirkungen auf die Befunde der Serumenzymveränderungen (s. unten).

In späteren Stadien der spinalen Muskelatrophie kann auch die charakteristische felderförmige Anordnung atrophischer Fasern verloren gehen. Die Muskulatur ist dann zum großen Teil von gewuchertem Fett- und Bindegewebe ersetzt, und die wenigen noch erkennbaren Fasern können eine Unterscheidung zwischen neurogenem und myogenem Prozeß unmöglich machen.

7. Enzymbefunde

Während frühere Angaben (Lit. s. 45) dahin lauteten, daß Erhöhungen der Serumaktivitäten von Enzymen aus der Muskulatur (ALD, CPK, LDH, Transaminasen) nur bei primären Myopathien (progressive Muskeldystrophie, Polymyositis) vorkämen, sind in den letzten Jahren zahlreiche Mitteilungen über Enzymerhöhungen auch bei neurogenen Atrophien publiziert worden. Das am häufigsten untersuchte Enzym ist die Kreatinphosphokinase (CPK).

Über CPK-Erhöhungen bei Kugelberg-Welander'scher Erkrankung berichteten u. a. Amick u. Mitarb. (2), Garvie und Woolf (32), Goto und Mitarb. (34), Gross (37), Hetnarska und Mitarb. (43), Kondo (67), Peters und Mitarb. (86), Tsukagoshi und Mitarb. (104, 105), Verger und Mitarb. (109), Heyck und Laudahn (45).

Über signifikante CPK-Erhöhungen bei WHK ist bisher nicht berichtet worden. Im eigenen Kollektiv zeigten nur 4 von 25 Fällen geringfügig über dem Normbereich liegende Werte (s. Abb. 3).

Heyck und Laudahn (45) konnten zeigen, daß die bei spinalen Atrophien im Serum erhöhten Enzyme offenbar mehrheitlich aus pseudomyopathisch veränderten Muskelfasern stammen. Anderenfalls müßten Patienten mit WHK, bei denen es sich um einen rapideren atrophischen Faseruntergang handelt, stärkere CPK-Erhöhungen zeigen als Kranke mit KWK. Das Umgekehrte ist jedoch der Fall.

Da somit die Enzymerhöhungen im Serum auf das Vorhandensein dystrophisch veränderter Fasern zurückzuführen sein dürften, sind die Unterschiede der Enzymbefunde bei WHK und KWK (Abb. 3) zwanglos zu erklären.

8. Sektionsbefunde

Während autoptische Befunde bei Werdnig-Hoffmann'scher Erkrankung schon seit den Veröffentlichungen der Erstbeschreiber vorliegen, sind Mitteilungen über Sektionsbefunde bei KWK auffallend spärlich.

Bei ersterer findet man eine Verminderung und Atrophie der motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks. Auch die Kerngebiete der motorischen Hirnnerven können befallen sein. Die Skelettmuskulatur zeigt die schon im Kapitel "Muskelbiopsie" beschriebenen Veränderungen. Byers und Banker (15) konnten nachweisen, daß das Zwerchfell in der Regel weitgehend verschont bleibt. Dies erklärt die charakteristische Zwerchfellatmung dieser Patienten. Sehr häufig entstehen infolge der thorakalen Atemlähmung bronchopneumonische Herde, die meist auch die Ursache für das zum Tode führende Herz-Kreislauf-Versagen darstellen.

Retrospektiv muß man die Befunde von Heubner (44) als ersten Sektionsbericht bei KWK werten. In der neueren Literatur berichtete Welanders (110) 1954 über den Autopsiebefund eines Patienten, der an einer proximal betonten, spinalen Muskelatrophie mit relativ benignem Verlauf litt und im Status epilepticus verstarb. Hier bestätigte sich ein Schwund der motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks.

Aberfeld und Namba (1) erhoben den gleichen Befund bei einem Patienten, der außer dem Befall der Skelettmuskulatur noch eine Ophthalmoplegia externa und eine Schwäche der mimischen Muskulatur und der Masseteren aufgewiesen hatte. Dementsprechend zeigte die Sektion auch eine Beteiligung der motorischen Hirnnervenkerne am Degenerationsprozeß.

Kohn (65) berichtete über die autoptischen Befunde an einem bereits zuvor von Spira (97) klinisch beschriebenen Patienten. Dieser war im Alter von 46 Jahren an einer Verbrennung mit konsekutiver Sepsis verstorben. Auch in diesem Fall war eine Degeneration der motorischen Vorderhornzellen nachweisbar. Medulla oblongata und Gehirn waren ohne pathologischen Befund. Da die Erkrankung schon weit fortgeschritten war, ließ sich eine typisch felderförmige Atrophie nur noch in den di-

stalen Muskelgruppen nachweisen. Die Interkostalmuskulatur war intakt, dies entspricht der klinischen Beobachtung, daß die thorakale Atmung bei Spätfällen von KWK meist wenig beeinträchtigt ist. Das Zwerchfell zeigte lediglich geringfügige Kaliberschwanungen der Fasern und vereinzelt Binnenständigkeit der Kerne.

Diese wenigen bisher publizierten autoptischen Befunde bei Kugelberg-Welander'scher Krankheit stimmen mit den eigenen Befunden überein (s. Kap. II, 7). Zusammenfassend ist festzustellen, daß sämtliche bisher bekannt gewordenen Befunde bei KWK mit denen bei WHK übereinstimmen. Nur den von Greenfield und Stern (36) bei WHK auch in supranukleären Hirnarealen festgestellten ganglionären Veränderungen wurde bei der KWK bisher nicht nachgegangen.

9. Heredität

Daß Erbfaktoren bei der Entstehung sowohl der WHK als auch der KWK eine Rolle spielen, ist durch das in beiden Gruppen recht häufige Vorkommen von Geschwistererkrankungen belegt.

Für die WHK wird allgemein ein autosomal-rezessiver Erbgang angenommen (Brandt, 12, Becker, 7, Degenhardt, 20). Auch die eigenen Beobachtungen bestätigen diese Vererbungsregel. Eine Manifestation bei Eltern und Kindementfällt schon deshalb, weil die Patienten hier das fortpflanzungsfähige Alter nicht erreichen.

Brandt (12) hat 8 Patienten mit WHK beschrieben, in deren Aszendenz weitere neuromuskuläre Erkrankungen aufgetreten waren, wobei er zumindest bei einem Teil die gleiche Genese vermutete. Ähnliche Beobachtungen machten Thieffry und Mitarb. (102) sowie Grossiord und Mitarb. (38).

Unterstellt man bei diesen letzteren Fällen ebenfalls einen autosomal-rezessiven Erbgang, dann folgt daraus, daß mehrfach heterozygote Merkmalsträger in die Sippe eingeheiratet haben müssen. In Inzuchtgebieten ist solches nicht unwahrscheinlich. Eine andere Erklärung stammt von Becker (6, 7), auf sie wird weiter unten eingegangen.

Für die Mehrzahl der publizierten Fälle Kugelberg-Welander'scher Erkrankung ist gleichfalls ein autosomal-rezessiver Erbgang angenommen worden (Kugelberg und Welander, 69, Hanhart, 39). Tatsächlich sind Geschwistererkrankungen bei gesunden Eltern und Fehlen weiterer Fälle in der Aszendenz die Regel. Doch sind Ausnahmen davon nicht ganz selten.

So wurde über Sippen berichtet, die der Annahme eines autosomal-rezessiven Erbganges widersprechen. Es handelt sich hierbei um Patienten mit proximal betonter, aszendierender, spinaler Muskelatrophie, deren Kinder unter dem gleichen Bild erkrankten, wobei der andere Elternteil klinisch gesund war. Über solche Stammbäume wurde von Armstrong und Mitarb. (4), Tsukagoshi und Mitarb. (106), Magee und Mitarb. (74) sowie Garvie und Woolf (32) berichtet. Auch im eigenen Kollektiv fand sich ein derartiger Fall (s. Tab. 1, Nr. 27). Peters und Mitarb. (86) berichten über dominante Vererbung bei einer Sippe mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter. Schließlich beobachtete Wiesendanger (114) 2 Halbschwestern, die verschiedene Väter hatten und beide unter dem Bild der KWK erkrankten. Kennedy und Mitarb. (61) beschrieben 2 Familien, in denen nur männliche Personen erkrankten. Diese Tatsache ließ die Autoren geschlechtsgebunden-rezessive Vererbung annehmen.

Sehr eingehend hat sich Becker (6, 7) mit der Genetik der WHK und der KWK auseinandergesetzt, und zwar mit der Schlußfolgerung, daß es sich dabei auch genetisch gesehen um heterogene Krankheitsbilder handle. Er stellte dazu folgende Hypothese auf: die KWK könne sich bei Heterozygotie manifestieren, und zwar sei dafür ein pathogenes Gen a^+ verantwortlich. Dieses sei aber nur dann dominant, wenn es mit dem an sich nicht pathogenen Allel a' zusammentreffe, während es gegenüber dem häufigeren Allel a rezessiv bleibe. Weiter gebe es neben dem Allel a' noch ein Allel a'' , das für einen besonders schweren Verlauf der KWK verantwortlich sei. Neben der geläufigen, relativ blande verlaufenden Form der KWK gebe es demnach noch eine maligne, rasch zum Tode führende Variante, die mit der WHK nicht identisch, klinisch aber nicht von dieser zu unterscheiden sei. Der Autor nimmt auch an, daß es sich bei den von Brandt (12) beschriebenen Fällen, die nicht mit dem für

die WHK geltenden autosomal-rezessiven Erbgang zu vereinbaren seien, um die von ihm postulierte maligne Form der KWK handele.

Becker selbst weist jedoch darauf hin, daß sich ein Beweis für die Richtigkeit seiner Hypothese zur Zeit nicht erbringen lasse. Nach ihm lassen sich auch für die oben beschriebenen, mit der Annahme eines autosomal-rezessiven Erbganges anscheinend nicht zu vereinbarenden Fälle von KWK andere Erklärungen finden: Bei Fällen, wo von den Autoren Dominanz angenommen wurde, könnte auch Pseudodominanz vorgelegen haben, indem ein Kranker einen Ehepartner mit heterozygotem Genotyp hatte. Bei anderen Patienten wäre schließlich auch Manifestation bei Heterozygotie denkbar, vor allem bei sehr milde verlaufenden Formen, wie sie von Magee und Mitarb. (74) sowie von Garvie und Woolf (37) beschrieben wurden.

Wieder andere Fälle sind möglicherweise nicht zu Recht als KWK gedeutet worden, z. B. die von Kennedy und Mitarb. (61) mitgeteilten. Doch läßt sich die von Tsukagoshi und Mitarb. (106) beschriebene Sippe mit dem typischen Bild der KWK in 4 aufeinanderfolgenden Generationen schwerlich anders als durch echt dominanten Erbgang erklären.

Vorläufig läßt sich im Hinblick auf die genetischen Probleme nur sagen, daß nach dem heutigen Stande des Wissens sowohl die WHK als auch die KWK in der Regel autosomal-rezessiv vererbt wird. Bei der KWK ist das Vorkommen einer echt dominanten Form selten.

Die Beobachtung differenter Krankheitsverläufe bei Geschwistern wäre eine starke Stütze für die Annahme, daß die WHK und die KWK lediglich verschiedene Verlaufsformen ein und derselben Krankheit darstellen. Unter den selbst beobachteten 7 Geschwistererkrankungen befinden sich 2 Paare, bei denen deutliche Unterschiede im Krankheitsverlauf festzustellen sind (s. Tab. 1, Nr. 23 und 24 und Tab. 2, Nr. 24 und 25). Jedoch sind diese Unterschiede nicht groß genug, um eine Zuordnung zu verschiedenen Formen zu rechtfertigen.

Unter den Beobachtungen anderer Autoren findet man jedoch Berichte über Geschwisterpaare mit erheblich stärker divergie-

rendem Verlauf. So müßte nach heutigen Kriterien der Fall 3 von Wohlfahrt und Mitarb. (110) der WHK zugeordnet werden (Patient war nie gehfähig und verstarb mit 10 Jahren), während dessen Schwester offenkundig der KWK angehört (mit 25 Jahren noch zur Verrichtung leichter körperlicher Arbeiten fähig). Sanna (95) berichtete über 3 Geschwister, von denen eines das Bild der typischen WHK bot, während die beiden anderen erst im 7. und 8. Lebensjahr mit einer wesentlich benigneren Verlaufsform erkrankten. Beckmann (8) erwähnt, allerdings ohne genauere Angaben, 2 Schwestern, von denen eine das Bild der WHK, die andere das der KWK bot. Hausmanova-Petrusewicz und Mitarb. (41) teilten ihre Patienten mit spinaler, proximal betonter Muskelatrophie je nach der Schwere des Verlaufs in 3 Gruppen ein (etwa entsprechend der WHK, der KWK und einer Übergangsform). Sie fanden mehrfach Geschwisterpaare, die zu verschiedenen Gruppen gehörten. Prot und Sawicka (88) stießen bei 5 Geschwisterpaaren auf differierende Verläufe. Weitere diesbezügliche Mitteilungen stammen von Martin-Sneessens und Radermecker (75), Kessler (62), Lovelace und Mitarb. (72), Dunne und Chutorian (24), Ilyina und Mitarb. (53) sowie Rowland und Mitarb. (93).

Diese, wenn auch nicht allzu häufigen Beobachtungen sprechen somit ebenfalls stark dagegen, daß es sich bei der WHK und der KWK um zwei genetisch verschieden determinierte Krankheiten handelt.

IV. Zusammenfassung

Anhand einer Darstellung der an 63 Patienten erhobenen eigenen Befunde und einer Synopsis vergleichbarer Literaturmitteilungen wurde eine Beantwortung der Frage angestrebt, ob die Werdnig-Hoffmann'sche Krankheit und die erstmals von Kugelberg und Welander beschriebene Form proximal betonter, spinaler Muskelatrophie verschiedene Verlaufsformen derselben Krankheit darstellen, oder ob es sich um nosologisch und genetisch differente Leiden handelt.

Nach klinischen Aspekten finden sich bei Betrachtung ausreichend großer Fallzahlen keine entscheidenden Kriterien, die eine nosologische Trennung beider Leiden rechtfertigen. Beide Krankheitsformen zeigen bezüglich der Topik der Atrophien das gemeinsame Merkmal des bevorzugten Befalls proximaler Muskelgruppen und der unteren Extremitäten, sowie die weitgehende Verschonung des Zwerchfells. Auch hinsichtlich des Krankheitsbeginns und des Verlaufs sind die Übergänge fließend und ineinandergreifend, wobei sich allerdings eine besondere Häufung frühkindlicher maligner Verläufe heraushebt, die wir als WHK bezeichnen. Auch bei der nach Kugelberg und Welander bezeichneten Variante ist ein frühkindlicher oder pränataler Krankheitsbeginn keine Seltenheit. Dies schließt somit einen benignen Verlauf nicht aus. Späterkrankungen, sogar nach dem 50. Lebensjahr, kommen ebenfalls vor. Hier ist ein besonders günstiger Verlauf die Regel.

Auch sonstige Befunde, die eine heterogene Ätiologie der KWK annehmen lassen, sind nicht erkennbar.

Aus pathologisch-anatomischen Befunden ergeben sich nur Identitätsmerkmale.

Bezüglich der genetischen Merkmale ist beiden Krankheitsformen ein autosomal-rezessiver Erbgang gemeinsam. Der sichere Beweis einer erbbiologischen Identität aller Verlaufsformen ist jedoch noch nicht erbracht. Vererbungstheoretische Überlegungen lassen dies noch fraglich erscheinen. Doch sind die für die Heterogenität beider Formen angeführte Theorien bisher wenig belegt und nicht schlüssig genug, gegenüber dem star-

ken Gewicht klinischer Argumente für die Identitätsauffassung. Das Vorkommen einer klinisch gleichartigen, dominant vererbten und somit heterogenen Form der KWK, die bisher selten beobachtet wurde, ist nach vererbungstheoretischen Gesichtspunkten ebenfalls noch nicht ausreichend gesichert.

Schrifttum

1. Aberfeld, D. C., T. Namba: Progressive ophthalmoplegia in Kugelberg-Welander disease. Arch. Neurol. 20, 253-256 (1969)
2. Amick, L. D., H. L., Smith, W. W. Johnson: An unusual spectrum of progressive spinal muscular atrophy. Acta Neurol. Scandinav. 42, 275-295 (1966)
3. Archibald, K. C.: Problems in diagnosing progressive muscular and neuromuscular diseases. Arch. phys. Med. 44, 7 (1963)
4. Armstrong, R. M., H. Fogelson, D. H. Silberberg: Familial proximal spinal muscular atrophy. Arch. Neurol. 14, 208-212 (1966)
5. de Barsy, T., I. Hariga, C. Claes: Amyotrophie proximale (Kugelberg-Welander) sporadique à début tardif. Sa place dans le cadre des hérédodégénérescences. Encephale 55, 541-557 (1966)
6. Becker, P. E.: Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica. Hereditäre neurogene proximale Amyotrophie von Kugelberg und Welander. Z. menschl. Vererb.- u. Konstitutionslehre 37, 193-220 (1964)
7. Becker, P. E.: In: Humangenetik Band V/I, Hrsg.: P. E. Becker Georg Thieme Verlag Stuttgart (1966), S. 336 ff und S. 347 ff
8. Beckmann, R.: In: Myopathien Hrsg.: R. Beckmann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965)
9. Beckmann, R., F. Manz, R. Moser: Gehäuftes "sporadisches" Vorkommen spinaler progressiver Muskelatrophien im Kindesalter. Mtschr. Kdhlk. 118, 41-44 (1970)
10. Berg, G., F. Scheiffahrt, A. Bulitta: Morphologische Untersuchungen bei Dystrophia musculorum progressiva mit fibrillären Zuckungen. Nervenarzt 26, 240-242 (1955)
11. Bossung, J. C.: Über die Möglichkeit des Traumas als ätiologisches und verschlimmerndes Moment bei der Dystrophia musculorum progressiva Erb. Inaug.-Diss. Leipzig 1913 (zit. n. Berg und Mitarb. (10))
12. Brandt, S.: Werdnig-Hoffmann's infantile progressive muscular atrophy. E. Munksgaard Kopenhagen (1950)
13. Buchthal, F., P. Z. Olsen: Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. Brain 93, 15-30 (1970)
14. Buscaino, G. A., P. de Giacomo: Istochimica enzimatica delle atrofie muscolari neurogene. Acta neurol. (Napoli) 24, 152-160 (1969)

15. Byers, R. K., B. Q. Banker: Infantile muscular atrophy. Arch. Neurol. Chicago, 5, 140-164 (1961)
16. Caraceni, T., S. Negri: Atrofia muscolare neurogena pseudomiopatica (Considerazioni su 7 casi). Sist. nerv. 17, 10-21 (1965)
17. Castaigne, P., J. Cambier, D. Laplane, R. Escourolle, J. Boudouresques, F. de Pailleters: Amyotrophie neurogène familiale pseudomyopathique de la seconde enfance. Rev. neurol. 109, 13-20 (1963)
18. Cosi, V., P. Tonali: Amiotrofia prossimale spinale giovanile pseudomiopatica. Riv. sper. Freniat. 89, 849-861 (1965)
19. Cotton, J. B.: Amyotrophie neurogène pseudo-myopathique (Maladie de Kugelberg-Welander). Dissertation Lyon 1965
20. Degenhardt, K. H.: Genetik der neurospinalen Myopathien. In: Myopathien (Hrsg. R. Beckmann), Stuttgart G. Thieme-Verlag (1965)
21. Drachmann, D. B., S. R. Murphy, M. P. Nigam, J. R. Hills: "Myopathic" changes in chronically denervated muscle. Arch. neurol. 16, 14-24 (1967)
22. Dubowitz, V.: Infantile muscular atrophy. A prospective study with particular reference to a slowly progressive variety. Brain, 87, 707-718 (1964)
23. Dubowitz, V.: Infantile muscular atrophy. A broad spectrum. Clin. Proc. Child. Hosp. (Wash.) 23, 223-239 (1967)
24. Dunne, P. B., A. M. Chutorian: The relationship between infantile and juvenile spinal muscular atrophy. (Abstract) Neurology, 16, 306 (1966)
25. Emery, E. S., G. M. Fenichel, G. Eng: A spinal muscular atrophy with scapuloperoneal distribution. Arch. Neurol. 18, 129-133 (1968)
26. Fenichel, G. M., E. S. Emery, P. Hunt: Neurogenic atrophy simulating facio-scapulothoracic dystrophy. A dominant form. Arch. Neurol. 17, 257-260 (1967)
27. Finkel, N.: A forma pseudomiopática tardiva da atrofia muscular progressiva heredo-familial. Arq. neuro-psiquiatr. S. Paulo, 4, 307 (1962)
28. Flügel, K. A., H. B. Fritsch: Pseudomyopathische spinale Muskelatrophie (Wohlfahrt-Kugelberg-Welander-Syndrom). Münch. med. Wschr. 111, 1169-1175 (1969)
29. Furukawa, T., K. Nakao, H. Sugita, H. Tsukagoshi: Kugelberg-Welander disease. With particular reference to sex-influenced manifestations. Arch. Neurol. 19, 156-162 (1968)

30. Gamstorp, I.: Progressive spinal muscular atrophy with onset in infancy or early childhood. Acta Paed. Scand. 56, 408-423 (1967)
31. Gardner-Medwin, D., P. Hudgson, J. N. Walton: Benign spinal muscular atrophy arising in childhood and adolescence. J. neurol. Sci. 5, 121-158 (1967)
32. Garvie, J. M., A. L. Woolf: Kugelberg-Welander syndrome (Hereditary spinal muscular atrophy). Brit. med. J. I, 1458-1461 (1966)
33. Gath, I., O. Sjaastad, A. Ch. Löken: Myopathic electromyographic changes correlated with histopathology in Wohlfahrt-Kugelberg-Welander disease. Neurology 19, 344-352 (1969)
34. Goto, I., A. H. Peters, H. H. Reese: Creatine phosphokinase in neuromuscular disease. Arch. Neurol. 16, 529-535 (1967)
35. Graveleau, D., J. L. Fontaine, R. Laplan: Amyotrophie nerogène juvenile précoce pseudo-myopathique. Etude de 3 observations. Sem. hôp. Ann. péd. 41, 1557/409 (1965)
36. Greenfield, J. C., R. O. Stern: The anatomical identity of the Werdnig-Hoffmann and Oppenheim forms of infantile muscular atrophy. Brain 50, 652 (1927)
37. Gross, M.: Proximal spinal muscular atrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 29, 29-34 (1966)
38. Grossiord, A., J. Hariga, S. Pannier, P. Gajdos: A propos des frontières de la Maladie de Werdnig-Hoffmann. In: Neuromuscular diseases. Part II, Proceedings of the VIII International Congress of Neurology. Edited by H. Egermann Vienna 357-363 (1965)
39. Hanhart, E.: Die Genealogie der 6 sicheren und 4 wahrscheinlichen Fälle von neurogener, proximaler Amyotrophie (Kugelberg-Welander) in einer Sippe aus dem Isolat I (Kanton Schwyz). Archiv der Julius Klaus-Stiftung für Vererbungsforschung, Sozialanthropologie und Rassenhygiene, XXXVII, 175-193 (1962)
40. Hausmanova-Petrusewicz, I., H. Sobkowicz, St. Zielinska, I. Dobosz: A propos d'atrophies musculaires juvéniles hérédofamiliales. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr. 90, 255-267 (1962)
41. Hausmanova-Petrusewicz, I., J. Prot, E. Sawicka: Le problème des formes infantiles et juvéniles de l'atrophie musculaire spinale. Rev. Neurol. 114, 295-306 (1966)
42. Hausmanova-Petrusewicz, I., W. Askanas, B. Badurska, B. Ameryk, A. Fidzianska, W. Garbalinska, L. Hetnarska, H. Jedrzejowska, Z. Kamieniecka, I. Niebroj-Dobosz, J. Prot, E. Sawicka: Infantile and juvenile spinal muscular atrophy. J. neurol. Sci. 6, 269-287 (1968)

43. Hetnarska, L., J. Prot, E. Sawicka: Creatine-Phosphokinase-Activity in spinal muscular atrophy. *J. neurol. Sci.* 6, 261-267 (1968)
44. Heubner, O.: Ein paradoxer Fall von infantiler progressiver Muskelatrophie. Beitrag zur Festschrift für E. L. Wagner. 20-50 F., C. Vogel Verlag, Leipzig (1887)
45. Heyck, H., Laudahn, G.: Muscle and serum enzymes in muscular dystrophy and neurogenic muscular atrophy. A comparative study. In: Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders. S. 232 ff. Hrsg.: A. T. Milhorat, New York. Excerpta Medica Foundation (1967)
46. Heyck, H., G. Laudahn: Die progressiv-dystrophischen Myopathien. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1969)
47. Hildebrandt, F.: Vier Fälle von Dystrophia musculorum progressiva. Inaug.-Diss. Kiel (1926) (zit. n. Berg und Mitarb. (10))
48. Hoffmann, J.: Über chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter auf familiärer Basis. *Dtsch. Z. Nervenhlk.* 3, 427 (1893)
49. Hoffmann, J.: Weitere Beiträge zur Lehre von der hereditären progressiven spinalen Muskelatrophie im Kindesalter. *Dtsch. Z. Nervenhlk.* 10, 292 (1897)
50. Hoffmann, J.: Dritter Beitrag zur Lehre von der hereditären progressiven spinalen Muskelatrophie im Kindesalter. *Dtsch. Z. Nervenhlk.* 18, 217 (1900)
51. Hoffmann, J.: Über die hereditäre progressive spinale Muskelatrophie im Kindesalter. *Münch. med. Wschr.* 47, 1649 (1900)
52. Hurwitz, L., Lapresle, J., Garcin, R.: Atrophie musculaire neurogène de topographie proximale et symétrique simulant une myopathie. *Rev. neurol.* 104, 97-107 (1961)
53. Ilyina, N. A., L. S. Sosnovskaya, E. I. Cogan, L. G. Kalmykova: Varieties of neuromuscular pathology in a case of a familial hereditary disease (The Werdnig-Hoffmann syndrome and Wohlfahrt-Kugelberg-Welander syndrome in two sisters). *Zh. nevropat. psikhiat. Kor-sakov* 69, 817-822 (1969)
54. Ionasescu, V., N. Luca: Studies on carbohydrate metabolism in amyotrophic lateral sclerosis and hereditary proximal spinal muscular atrophy. *Acta neurol. scand.* 40, 47-57 (1964)
55. Ionasescu, V., N. Luca, A. Petrescu, E. Calcinu: Hereditary proximal spinal muscular atrophy-biochemical investigations. *Confin. neurol.* 25, 79-86 (1965)

56. Isch, F., J. Gruner: Correlative electromyography and histopathology of progressive muscular atrophies with proximal beginning under optical and electron microscopy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 17, 84-104 (1964)
57. Iwashita, H., Y. Onta: Increased serum-creatine-phosphokinase levels (in Kugelberg-Welander disease and spastic spinal paralysis). *Lancet* 7490, 621 (1967/1)
58. Jamin, F.: Beitrag zur Kasuistik der Dystrophia musculorum progressiva. Inaug.-Diss. Erlangen 1896 (zit. n. Berg und Mitarb. (10))
59. Kaeser, H. E.: Die familiäre scapulooperoneale Muskelatrophie. *Dtsch. Z. Nervenhlk.* 186, 379-394 (1964)
60. Kaeser, H. E.: In: *Myopathien* (Hrsg. R. Beckmann) G. Thieme Verlag, Stuttgart (1965)
61. Kennedy, W. R., M. Alter, J. H. Sung: Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. *Neurology* 18, 671-680 (1968)
62. Kessler, G. B.: Non-progressive proximal and generalized spinal muscular atrophy in siblings. *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.* 33, 21-25 (1968)
63. Kirchhof, J. K. J., F. Müller: Über Nachuntersuchungen an Kindern mit spinaler Muskelatrophie vom Typus Werdnig-Hoffmann. *Nervenarzt* 29, 158-167 (1958)
64. Kirchhof, J. K. J., K. Kumral; S. Fadiloglu: Späte Manifestation mit protrahiertem Verlauf bei Werdnig-Hoffmann'scher spinaler Muskelatrophie. *Nervenarzt* 33, 442-447 (1962)
65. Kohn, R.: Postmortem findings in a case of Wohlfahrt-Kugelberg-Welander disease. *Confin. neurol.* 30, 253-260 (1968)
66. Kondo, K.: The muscle biopsy findings and the electromyographic changes in Kugelberg-Welander's disease. *Electromyography* (Louvain), 6, 78 (1966)
67. Kondo, K.: Beitrag zur "pseudo-dystrophischen" Natur der Amyotrophie bei der Wohlfahrt-Kugelberg-Welander'schen Krankheit. *Acta neuropath.* 13, 29-42 (1969)
68. Kugelberg, E., L. Welander: Familial neurogenic (spinal?) muscular atrophy simulating ordinary proximal dystrophy. Paper read at the 12. Congress of Scandinavian Neurologists. Oslo 1952 *Acta Psychiatr. Neurol.* 29, 42 (1954)
69. Kugelberg, E., L. Welander: Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 75, 500-509 (1956)

70. Lange, C. de: Studien über angeborene Lähmungen bzw. angeborene Hypotonien. Acta paed. 20 (Suppl. III) (1937)
71. Levy, J. S., E. O. Wittig: Atrofia muscular proximal familiar. Arq. neuro-psiquiatr. 20, 233 (1962)
72. Lovelace, R., D. Schotland, R. de Napoli: The Kugelberg-Welander Syndrome. Trans. Amer. Neurol. Assoc. 1966, 286-288
73. Lundquist, A.: Familjär juvenil spinal Muskelatrofi. Nord. Med. 69, 725 (1963)
74. Magee, K. R., R. de Jong, N. Russell: Neurogenic muscular atrophy simulating muscular dystrophy. Arch. Neurol. 2, 6, 677-682 (1960)
75. Martin-Sneessens, L., J. Radermecker: Amyotrophie neurogène classique (Werdnig-Hoffmann) et pseudomyopathie infantile dans une fratrie. J. Génét. hum. 14, 341-350 (1965)
76. Mashiko, N., H. Kotoura, M. Kanbara, K. Kajikawa: A case of proximal neurogenic muscular atrophy with muscular atrophy of the tongue and facial muscle fasciculations. Clin. Neurol. 8, 386-392 (1968)
77. Mastropaolo, C.: Su di un caso di atrofia spinal e progressiva infantile ad evoluzione cronica. Sist. nerv. 13, 205-212 (1961)
78. Meadows, J. D., C. D. Marsden: Scapulooperoneal amyotrophy. Arch. Neurol. 20, 9-12 (1969)
79. Mertens, H. G.: In: Myopathien (Hrsg. R. Beckmann) G. Thieme Verlag, Stuttgart (1965)
80. Mittelbach, F.: Die Begleitmyopathie bei neurogenen Atrophien. Monograph. Ges. Neurol. Psychiat. 113 (1966)
81. Mizuno, S., I. Nakagoshi, T. Hirano, T. Sakai, K. Suzuki, T. Suzuki, K. Matsuda: A family of hereditary proximal spinal muscular atrophy cases. Prelect. Med. Univ. 75, 345-350 (1966)
82. Munsat, Th.-L., R. Woods, W. Fowler, C. M. Pearson: Neurogenic muscular atrophy with prolonged survival - the variable course of Werdnig-Hoffmann Disease. Brain 92, 9-24 (1969)
83. Murone, I., T. Sato, K., Yamada, K. Shirakawa: Two cases of hereditary proximal spinal muscular atrophy. Clin. Neurol. 3, 196-202 (1963)
84. Oppenheim, H.: Über allgemeine und localisierte Atonie der Muskulatur (Myatonie) im frühen Kindesalter. Mtschr. Psychiat. Neurol. 8, 232 (1900)

85. Otsuki, S., A. Terao, S. Yokoyama, I. Shirahige: Proximal spinal muscular atrophy. A case of proximal muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Brain and Nerve* 15, 917 (1963)
86. Peters, H. A., J. M. Opitz, I. Goto, H. H. Reese: The benign proximal spinal progressive muscular atrophies. *Acta Neurol. Scandinav.* 44, 542-560 (1968)
87. Pinelli, P.: Sul disturbo fondamentale della miastenia e sulli sindromi e disturbi miasteniformi. *Riv. de Pat. Nerv. e. Ment.* 78, 237-238 (1957)
88. Prot, J., E. Sawicka: Intrafamilial variability in spinal atrophy. *Neurol. Neurochir. Pol.* 19, 301-304 (1969)
89. Radu, H., A. Seceleanu, C. Migea, Z. Török, L. Bordeianu, S. Seceleanu: La pseudomyopathie neurogène de Kugelberg-Welander. *Acta neurol. belg.* 66, 409-427 (1966)
90. Redford, J. B.: Progressive neurogenic muscular atrophy simulating muscular dystrophy: Report of three cases. *Arch. phys. Med.* 44, 457 (1963)
91. Roth, R. G., L. J. Graziani, R. D. Terry, L. C. Scheinberg: Muscle fine structure in the Kugelberg-Welander syndrome (chronic spinal muscular atrophy). *J. Neuropath. exp. Neurol.* 24, 444-454 (1965)
92. Rotthauwe, H.-W., S. Kowalewski, M. Cerqueiro: Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica (Typ Kugelberg-Welander). *Arch. Kinderheilk.* 173, 41-48 (1966)
93. Rowland, L. P., D. L. Schotland, R. E. Lovelace, R. B. Layzer: Neurogenic muscular atrophies. In: *Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders*. S. 41 Herausg.: A. T. Milhorat Excerpta medica foundation New York (1967)
94. Sacco, G., P. Pastorino, F. Bonamini: L'atrofia muscolare spinale prossimale ereditaria. Contributo clinico ed elettromiografico. *Sist. nerv.* 15, 371-386 (1963)
95. Sanna, G.: A proposito dell'atrofia muscolare progressiva neurogena familiare a localizzazione prossimale. Studio clinico elettromiografico ed istologico. *Acta neurol.* 19, 350-363 (1964)
96. Smith, J. B., A. Patel: The Wohlfahrt-Kugelberg-Welander Disease. *Neurology* 15, 469-473 (1965)
97. Spira, R.: Neurogenic familial girdle type muscular atrophy. *Confin. Neurol.* 23, 245-255 (1963)
98. Spira, R.: A family with Kugelberg-Welander disease. Electromyographic findings in sub-clinical cases. *Confin. neurol.* 28, 423-431 (1966)
99. Stehr, P. A.: Beitrag zur Lehre von der Dystrophia musculorum progressiva. Inaug.-Diss. Erlangen 1886 (zit.)

n. Berg und Mitarb. (10))

100. Terao, A.: Two cases of atypical spinal progressive muscular atrophy (lumbo-sacral leg-thigh type). A clinico-pathological study with a survey of the relevant literature. *Psychiat. Neurol. jap.*, 66, 355-378 (1964)
101. Thiébaud, F., J. E. Gruner, F. Isch, C. Isch-Treussard: Corrélations cliniques, électriques et histologiques en pathologie musculaire. *Rev. Neurol.* 108, 575 (1963)
102. Thieffry, S., M. Arthuis, E. Bargeton: Quarante cas de maladie de Werdnig-Hoffmann avec onze examens anatomiques. *Rev. neurol.* 93, 621-644 (1955)
103. Thompson, R. A., P. J. Vignos: Serum aldolase in muscle disease. *Arch. intern. Med.* 103, 551 (1959)
104. Tsukagoshi, H., T. Nakanishi, K. Kondo, T. Tsubaki: Hereditary proximal neurogenic muscular atrophy in adult. *Arch. Neurol.* 12, 597-603 (1965)
105. Tsukagoshi, H., T. Nakanishi, K. Kondo: Familial proximal neurogenic muscular atrophy in adults. *Clin. Neurol.* 5, 20-27 (1965)
106. Tsukagoshi, H., H. Sugita, T. Furukawa, T. Tsubaki, E. Ono: Kugelberg-Welander Syndrome with dominant inheritance. *Arch. Neurol.* 14, 378-381 (1966)
107. Veiga de Souza, A.: Zwei Fälle von juveniler Form der Muskeltrophie. *Inaug.-Diss.* Kiel 1888.
108. Verger, P., J. M. Guillard, C. Vital, P. Eschapasse: Amyotrophie neurogène pseudomyopathique infantile. Deux observations nouvelles. *Pédiatrie* 21, 585-593 (1966)
109. Verger, P., C. Vital, J. M. Guillard, P. Eschapasse, J. J. le Pennec: Les formes "intermédiaires" de l'amyotrophie spinale infantile (à propos de six observations nouvelles). *Pédiatrie* 24, 131-143 (1969)
110. Welander, L.: Aussprache zu H. Becker: Zur Klinik der Myopathien. *Neurologenkongreß Würzburg 1954. Dtsch. Z. Nervenhlk.* 173, 480-481 (1955)
111. Werdnig, G.: Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressiver Muskeltrophie unter dem Bilde der Dystrophie aber auf neurotischer Grundlage. *Arch. f. Psychiat.* 22, 437 (1891)
112. Werdnig, G.: Die frühinfantile progressive spinale Amyotrophie. *Arch. f. Psychiat. u. Nervenhlk.* 26, 706 (1894)

113. Wiesendanger, M.: Über proximale neurogene Amyotrophien mit besonderer Berücksichtigung der Elektromyographie. Dtsch. Z. Nervenhlk. 181, 532-537 (1960)
114. Wiesendanger, M.: Über die hereditäre neurogene. Proximale Amyotrophie (Kugelberg-Welander). Archiv der Julius Klaus-Stiftung für Vererbungsforschung, Sozialanthropologie und Rassenhygiene XXXVII, 147-174 (1962)
115. Wohlfahrt, G.: Zwei Fälle von Dystrophia musculorum progressiva mit fibrillären Zuckungen und atypischem Muskelbefund. Dtsch. Z. Nervenhlk. 153, 189-204 (1942)
116. Wohlfahrt, G., J. Fex, S. Eliasson: Hereditary proximal spinal muscular atrophy-a clinical entity simulating progressive muscular dystrophy. Acta Psychiat. Neurol. Scand. 30, 395-406 (1955)
117. Zebrowski, S., M. Goldsztajn: The clinical picture of nine cases of proximal muscular atrophy. International meeting on Electromyography. Free communications No. 65. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 17, 84-104 (1964)
118. Zeidler, U.: Über den Verlauf der infantilen progressiven spinalen Muskelatrophie der Typen Werdnig-Hoffmann und Oppenheim. Z. Kinderhlk. 81, 315-329 (1958)
119. Zellweger, H., W. F. Mc Cormick: Scapulooperoneal dystrophy and scapulooperoneal atrophy. Helv. paediat. Acta 23, 643-649 (1968)
120. Zschocke, St.: Die Verknennung der proximal betonten spinalen Muskelatrophie (M. Kugelberg-Welander) als Muskeldystrophie. Internist 4, 166-170 (1966)

Lebenslauf

Am 27.11.1943 wurde ich, Holger Strohscheer, als vierter Sohn des Volkswirts Dr. Gerhard Strohscheer und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Vollenbroich, in Neuruppin geboren.

Im Herbst 1949 wurde ich in Berlin-Hermsdorf eingeschult und bestand am 1.3.1962 an der Hans-Thoma-Schule in Berlin-Hermsdorf die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität. Am 11.4.1963 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 13.4.1965 die ärztliche Vorprüfung, jeweils in Berlin.

Nachdem ich das klinische Studium, von dem ich zwei Semester in Innsbruck verbrachte, beendet hatte, bestand ich am 27.9.1968 die ärztliche Prüfung in Berlin.

Nach Abschluß der Medizinalassistentenzeit bin ich seit dem 1.7.1970 an der 2. medizinischen Klinik des Rudolf-Virchow-Krankenhauses als Assistenzarzt tätig.

